

Sekcija za internistično onkologijo SZD  
Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD  
in  
Onkološki inštitut Ljubljana

# ŠOLA RAKA PROSTATE

ZBORNİK PRISPEVKOV

Ljubljana, 6. december 2019

Strokovno srečanje  
**ŠOLA RAKA PROSTATE**  
Zbornik prispevkov

**Urednice:** Breda Škrbinc, Tanja Ovčariček, Anja Kovač

**Organizatorji:** Sekcija za internistično onkologijo SZD, Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD, Onkološki inštitut Ljubljana

**Organizacijski odbor:** Breda Škrbinc, Janka Čarman, Marina Mencinger, Tanja Ovčariček, Simona Borštnar

**Strokovni odbor:** Breda Škrbinc, Simona Borštnar, Tanja Ovčariček, Boštjan Šeruga, Marina Mencinger, Janka Čarman, Borut Kragelj, Tomaž Smrkolj, Marko Zupančič

**Recenzenti:** Simona Borštnar, Niko Kavčič, Borut Kragelj, Maja Marolt Mušič, Primož Petrič, Tomaž Smrkolj, Boštjan Šeruga, Breda Škrbinc, Branko Zakotnik, Andrej Žist

**Lektorica:** Amela Duratović Konjević

**Naslovnica:** Barbara Bogataj

**Prelom in tisk:** Medium d.o.o.

**Založnik:** Sekcija za internistično onkologijo SZD, Onkološki inštitut Ljubljana

**Naklada:** 200

Ljubljana, december 2019

# ŠOLA RAKA PROSTATE

ZBORNİK PRISPEVKOV

---

CIP - Kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.65-006(082)

ŠOLA raka prostate (2019 ; Ljubljana)

Zbornik prispevkov / Šola raka prostate, Ljubljana, 6. december 2019 ; [organizatorji Sekcija za internistično onkologijo SZD, Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD, Onkološki inštitut Ljubljana ; urednice Breda Škrbinc, Tanja Ovčariček, Anja Kovač]. - Ljubljana : Sekcija za internistično onkologijo SZD : Onkološki inštitut, 2019

ISBN 978-961-7029-22-2 (Onkološki inštitut)

1. Škrbinc, Breda

COBISS.SI-ID 302856960

# Vsebina

<b>EPIDEMIOLOGIJA RAKA PROSTATE</b> . . . . .	<b>6</b>
Vesna Zadnik	
<b>ZGODNJE ODKRIVANJE IN VLOGA PRESEJANJA PRI RAKU PROSTATE</b> . . . . .	<b>10</b>
Uroš Kacjan	
<b>PATOLOGIJA RAKA PROSTATE</b> . . . . .	<b>18</b>
Metka Volavšek	
<b>DEDNI DEJAVNIKI, POVEZANI Z RAKOM PROSTATE</b> . . . . .	<b>26</b>
Mateja Krajc, Ana Blatnik, Ksenija Strojnik	
<b>SLIKOVNE PREISKAVE PRI RAKU PROSTATE</b> . . . . .	<b>34</b>
Andrej Vogrin	
<b>MULTIDISCIPLINAREN PRISTOP K ZDRAVLJENJU RAKA PROSTATE</b> . . . . .	<b>37</b>
Breda Škrbinc	
<b>OBRAVNAVA RAKA PROSTATE – POGLED UROLOGA</b> . . . . .	<b>42</b>
Tomaž Smrkolj	
<b>KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA PROSTATE</b> . . . . .	<b>48</b>
Marko Zupančič	
<b>OBSEVANJE RAKA PROSTATE</b> . . . . .	<b>54</b>
Janka Čarman, Borut Kragelj	
<b>BIOKEMIČNA PONOVIJEV PRI RAKU PROSTATE</b> . . . . .	<b>62</b>
Peter Korošec, Manja Kobav	

<b>OLIGOMETASTATSKI RAK PROSTATE</b> . . . . .	<b>67</b>
Janka Čarman	
<b>PRIMARNO HORMONSKO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKU Z NA KASTRACIJO OBČUTLJIVIM RAKOM PROSTATE</b> . . . . .	<b>73</b>
Sandi Poteko	
<b>METASTATSKI, NA KASTRACIJO OBČUTLJIV RAK PROSTATE</b> . . . . .	<b>77</b>
Urška Bokal	
<b>NEMETASTATSKI, NA KASTRACIJO ODPOREN RAK PROSTATE</b> . . . . .	<b>82</b>
Tanja Ovčariček, Dušan Mangaroski	
<b>SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z METASTATSKIM, NA KASTRACIJO ODPORNIM RAKOM PROSTATE</b> . . . . .	<b>86</b>
Marina Mencinger	
<b>STAROSTNIK Z RAKOM PROSTATE – POGLED UROLOGA</b> . . . . .	<b>91</b>
Jure Bizjak	
<b>STAROSTNIK Z RAKOM PROSTATE – ZDRAVLJENJE Z OBSEVANJEM</b> . . . . .	<b>96</b>
Helena Barbara Zobec Logar	
<b>STAROSTNIK Z RAKOM PROSTATE – POGLED INTERNISTA ONKOLOGA</b> . . . . .	<b>03</b>
Nataša Snoj Šarvari	
<b>STAROSTNIK Z RAKOM PROSTATE – POGLED GERIATRA</b> . . . . .	<b>109</b>
Gregor Veninšek	
<b>PRIHODNOST ZDRAVLJENJA RAKA PROSTATE</b> . . . . .	<b>115</b>
Boštjan Šeruga	

# Epidemiologija raka prostate

Izr. prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., Epidemiologija in register raka,  
Onkološki inštitut Ljubljana

---

## Povzetek

Ocenjeno je, da je leta 2018 za rakom prostate na svetu zbolelo več kot 1,2 milijona moških, kar je 13 % vseh zbolelih za rakom. Breme raka prostate, predvsem incidenca, je odvisno od intenzivnosti rabe testa za določanje za prostato specifičnega antigena pri zdravih moških v populaciji. Breme raka prostate v Sloveniji je v primerjavi z Evropo nekoliko nad povprečjem. V obdobju 2012–2016 je v Sloveniji povprečno letno za rakom prostate zbolelo 1.566 moških (153,4/100.000), umrlo pa jih je 388 (38,0/100.000). Ob koncu leta 2016 je med nami živelo 13.216 bolnikov, ki jim je bila kdaj v življenju postavljena diagnoza raka prostate. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnikov, zbolelih v letih 2012–2016, je bilo 92,8%. Kljub številnim epidemiološkim raziskavam zaenkrat še vedno premalo vemo o etiologiji raka prostate. Populacijskega presejanja za raka prostate z določanjem za prostato specifičnega antigena nikjer ne priporočajo več.

Rak prostate je drugi najpogostejši rak pri moških. Ocenjeno je, da je leta 2018 za rakom prostate na svetu zbolelo več kot 1,2 milijona moških, kar je 13 % vseh zbolelih za rakom. Razlike med regijami so velike, do dvajsetkratne. Tri četrtine novih primerov je iz gospodarsko razvitejših svetovnih področij. Najvišje so incidence v Avstraliji, Severni Ameriki in Zahodni Evropi. Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja (star evropski standard) za leto 2018 je bila v Evropi 103,2 zbolelih na 100.000 prebivalcev. Slovenija je z vrednostjo 117,2/100.000 približno 10 % nad evropskim povprečjem, najvišja pa je bila incidenca na Irskem (189,3/100.000). Letno na svetu zaradi raka prostate umre 350.000 moških, kar predstavlja 6,8 % vseh smrti zaradi raka pri moških. Razlike v umrljivosti so v primerjavi z incidenco precej manjše – do 8-kratne. Največje starostno standardizirane umrljivostne stopnje so zabeležene v Južni in Srednji Afriki ter na Karibih. Ocenjena povprečna starostno standardizirana umrljivostna stopnja (star evropski standard) za leto 2018 je bila v Evropi 18,2 umrlih na 100.000 prebivalcev. Slovenija je z vrednostjo 25,6/100.000 nad evropskim povprečjem, najvišja umrljivost je bila v Estoniji (37,3/100.000), najnižja pa v Italiji (10,7/100.000).

Breme raka prostate, predvsem incidence, je odvisno od intenzivnosti rabe testa za določanje za prostato specifičnega antigena (PSA) pri zdravih moških v populaciji. Z oportunističnim presejanjem s testom PSA namreč odkrijemo tudi latentne rake prostate, ki se brez presejanja ne bi znašli v rutinskih statistikah (kot tudi ne v zdravstveni obravnavi). Raziskave prevalence raka prostate pri umrlih zaradi drugih vzrokov kažejo, da je imelo več kot tretjina moških, umrlih v starosti med 70 in 79 let, na obdukciji ugotovljen latenten rak prostate; z višanjem starosti ob smrti se ta delež veča. Oportunistično presejanje se je v Severni Ameriki in Zahodni Evropi začelo uvajati v drugi polovici osemdesetih let prejšnjega stoletja, v Sloveniji pa približno deset let kasneje.

Slovenske epidemiološke podatke o bremenu raka prostate povzemamo iz publikacij Registra raka Republike Slovenije in njegovega portala Slora. V obdobju 2012–2016 je v Sloveniji povprečno letno za rakom prostate zbolelo 1.566 moških (153,4/100.000), umrlo pa jih je 388 (38,0/100.000). V zadnjih desetih letih incidenca raka prostate raste za približno 3 % letno. Izjemno povečanje incidence raka prostate, ki ga opažamo v Sloveniji od sredine devetdesetih let prejšnjega stoletja, ni posledica kakega novega nevarnostnega dejavnika, pač pa predvsem zelo razširjenega oportunističnega presejanja s testom PSA pri zdravih moških in odkrivanja velikega števila primerov, ki bi drugače ostali vse življenje prikriti. Podatki za zadnja leta kažejo, da smo vrh incidence raka prostate vseeno najverjetneje že dosegli. Podoben časovni trend incidence opažajo tudi v Severni Ameriki in Zahodni Evropi, s tem da se je tam hitra rast števila novih primerov pričela približno deset let prej kot v Sloveniji, skladno s zgodnejšim uvajanjem (ter kasneje tudi zmanjševanjem) oportunističnega presejanja s testom PSA.

Groba umrljivostna stopnja v zadnjih desetih letih raste za 1,3 % letno, predvsem na račun starosti, saj starostno standardizirana stopnja pada za 2,7 % letno. Ob koncu leta 2016 je med nami živelo 13.216 bolnikov, ki jim je bila kdaj v življenju postavljena diagnoza raka prostate; 1.598 jih je zbolelo v zadnjem letu, 5.068 pa v zadnjih petih letih.

Skoraj tri četrtine bolnikov zboli v starosti 50–74 let. Delež starejših od 75 let ob diagnozi se je v zadnjih dvajsetih letih ves čas zmanjševal, vendar v absolutnih številkah to pomeni, da danes v Sloveniji zboli v tej starosti enkrat več moških kot v letih 1997–2001. Število bolnikov v starosti 50–74 let pa se je povečalo za trikrat. Rak prostate je pred 50. letom izjemno redka bolezen (med 10 in 15 pri-

merov letno). Največ bolnikov ima ob diagnozi omejeno bolezen; v letih 2012–2016 je bilo takih 68 %. V tem obdobju je imelo 24 % bolnikov razširjeni stadij, 7 % pa razsejani. Delež bolnikov z razsejanim stadijem ostaja z leti podoben, večja se delež bolnikov z omejeno in regionalno boleznijo, le enemu odstotku med zbolelimi v zadnjih letih pa stadij ni bil določen (15 % pri zbolelih pred 20 leti).

Rak prostate spada med bolezni z dobrim preživetjem. V mednarodni raziskavi Concord-3 smo ugotovili, da petletno preživetje bolnikov v več kot polovici evropskih držav že presega 90 %. Slovenija se na tej lestvici zbolelih med leti 2010 in 2014 uvršča v spodnjo tretjino. Preživetje bolnikov z rakom prostate se tako v tujini kot tudi pri nas postopoma večja. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnikov, zbolelih v letih 2006–2011, je bilo 89,1-%, tistih, zbolelih pet let kasneje (2012–2016), pa 92,8-%. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob diagnozi, saj je petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem že več kot 95-%, tistih z razsejano boleznijo pa komaj 29-%. Napovedni dejavnik je tudi starost, saj imajo zboleli po 75. letu 82-% petletno čisto preživetje, tisti stari med 50 in 75 ob diagnozi pa 96-%.

Kljub številnim epidemiološkim raziskavam zaenkrat še vedno premalo vemo o etiologiji raka prostate. Starost in družinska obremenitev sta najzanesljivejša nevarnostna dejavnika. Tveganje za raka prostate je višje pri sorodnikih bolnikov, še zlasti če so moški zboleli mlajši. V številnih raziskavah iščejo gene, ki so odgovorni za dedno obremenitev; nekateri so visoko penetrantni, večina pa kaže polimorfizem in nizko penetranco. Kot morebiti povezane z nastankom raka prostate se proučuje tudi številne prehranske in hormonske dejavnike, vendar zaenkrat nobenega izmed proučevanih ne moremo povezati z večjim deležem zbolelih. Vprašanje smiselnosti in učinkovitosti populacijskega presejanja za raka prostate s testom PSA je že mnogo let eno od najbolj kontroverznih tem na področju onkološkega javnega zdravja. Z etične plati pri presejanju s testom PSA ni ključno vprašanje, ali je učinkovito pri zmanjšanju umrljivosti, pač pa to, ali naredi več koristi kot škode. V primerjavi s presejanjem žensk za raka dojke ima presejanje moških za raka prostate bistveno večjo nevarnost prediagnosticiranja in nepotrebnega zdravljenja, kar pomembno zmanjšuje kakovost življenja. Organiziranega populacijskega presejanja za raka prostate s testom PSA tako nikjer ne priporočajo več.

## Literatura

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today [internet]. Lyon, International Agency for Research on Cancer; 2019 [citirano 2019 Oct 9]. Dosegljivo na: <https://gco.iarc.fr/today>
2. ECIS - European Cancer Information System [internet]. Dosegljivo na: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
3. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol.* 2017; 51: 47–55.
4. Tangen CM, Neuhauser ML, Stanford JL. Prostate Cancer. In: Thun M, Linnet MS, Cerhan JR, et al. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2018. p. 997–1018.
5. Mucci LA, Signorello LB, Adami HO. Prostate Cancer. In: Adami HO, Hunter DJ, Lagiou P, et al. *Textbook of Cancer Epidemiology*. New York: Oxford University Press; 2018. p. 481–524.

# Zgodnje odkrivanje in vloga presejanja pri raku prostate

Uroš Kacjan, dr. med., Oddelek za urologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

---

## Povzetek

Spremenjeni pogledi na določanje za prostato specifičnega antigena, boljše razumevanje raka prostate in nova orodja pri prepoznavanju klinično pomembne bolezni vodijo v novo strategijo zgodnjega odkrivanja raka prostate. V članku so opisani argumenti, zakaj bi bil potreben državni presejalni program za zgodnje odkrivanje raka prostate.

## Uvod

Rak prostate predstavlja globalni javnozdravstveni problem. Je drugi najpogostejši rak pri moških na svetu in tudi po vzroku smrti v Evropi na vodilnih mestih. Zgodnje odkrivanje raka prostate omogoča boljše rezultate zdravljenja. Odkritje za prostato specifičnega antigena (PSA) in njegova uporaba v zgodnjem odkrivanju je bistveno pripomogla k zmanjšanju umrljivosti zaradi raka prostate. Test PSA je prinesel tudi neželene posledice v smislu prekomernega diagnosticiranja (angl. *overdiagnosis*) in prekomernega zdravljenja (angl. *overtreatment*), kar smo kasneje ugotovili z boljšim poznavanjem poteka bolezni. Zato so uporabo testa PSA začeli odsvetovati. Leta 2012 je bila v smernicah v ZDA odsvetovana uporaba testa PSA za namen presejanja, leta 2018 pa so ublažili stališče. Posledice so, da je pojavnost raka v ZDA enaka kot pred odkritjem PSA, več je na novo odkritih bolnikov z napredovalo boleznijo, umrljivost pa ne upada več. Enaki trendi se kažejo v nekaterih evropskih državah in tega ne moremo več dovoliti.

Zato je Evropsko urološko združenje (angl. *European Association of Urology*, EAU) v svojih smernicah leta 2019 natančno opredelilo priporočila, ki so namenjena zgodnjemu odkrivanju raka prostate. Pobudo, da se ponovno ovrednoti vloga testa PSA v presejanju in zgodnjem odkrivanju raka prostate, je predstavil Hein Van Poppel letos v Evropskem parlamentu. Predstavljeni so bili argu-

menti za uvedbo nacionalnih programov presejanja, tako kot je to vpeljano za zgodnje odkrivanje rakavih in predrakavih sprememb na debelem črevesju in danki (SVIT), materničnem vratu (ZORA) in dojke (DORA).

## Kontroverzni PSA

Z odkritjem PSA v 80-ih letih prejšnjega stoletja se je zgodila velika prelomnica pri odkrivanju in zdravljenju raka prostate. Odkrit je bil povsem naključno, gre pa za beljakovino, ki jo proizvajajo prostatične celice in je prisotna v semenski tekočini. Nekaj PSA prestopi v kri in to nam omogoča določanje njegove vrednosti v krvi. Je specifičen za prostato, vendar na njegovo zvišano vrednost vplivajo različni dejavniki, kot so vnetja, povečana prostata in tudi rak prostate. Danes je v uporabi mejna vrednost 3–4 ng/ml in ko je presežena, govorimo o povišani vrednosti PSA.

*Zakaj se test PSA do danes ni uveljavil kot presejalni test?*

V začetkih uporabe testa PSA se je evforično govorilo o serumskem označevalcu za adenokarcinom prostate in pričel se je uporabljati za presejanje ter zgodnje odkrivanje raka prostate. Pojavnost raka prostate je strmo narasla. Razvijalo se je kirurško zdravljenje, izrazilo se je povečalo število radikalnih prostatektomij. V 90-ih letih prejšnjega stoletja se je dodatno pojavila in uveljavila radioterapija in hormonsko zdravljenje v zdravljenju raka prostate. Vse to je vplivalo na izrazito zmanjšano smrtnost in to predvsem na račun zgodnjega odkrivanja bolezni, ki ga je omogočil test PSA.

Razdvojenost o vlogi testa PSA pri presejanju je prineslo leto 2009. Objavljeni so bili prvi rezultati dveh velikih multicentričnih, randomiziranih študij, ki sta moške razdelili v skupino z rednim določanjem PSA in kontrolno skupino brez presejanja: študija ERSPC (angl. *The European Randomized study of Screening for Prostate Cancer*), ki je potekala v Evropi (vključenih več kot 80.000 moških), in PLCO (angl. *The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*) v Ameriki (vključenih več kot 35.000). Prvi rezultati, objavljeni leta 2009, so pokazali, da ni razlike pri umrljivosti med obema skupinama.

Vloga testa PSA pri presejanju je postala vprašljiva, strokovne smernice so se začele spreminjati in z letom 2012 je bila v ZDA odsvetovana njegova vloga oz. pomen. Obe študiji pa sta se nadaljevali in začele so se kazati pomembne

razlike v evropski študiji ERSPC. Rezultati, objavljeni leta 2014, so po 13 letih pokazali za 21 % manjšo umrljivost zaradi raka prostate v skupini z rednimi kontrolami PSA. V Goeteborgovi skupini (del študije ERSPC) je po 18 letih spremljanja umrljivost nižja za več kot 50 %. Presejalno skupino so primerjali s kontrolno skupino iz Malma in po 17 letih se je smrtnost zmanjšala za 71 %. Tako se nedvomno kaže korist presejanja s testom PSA in njegov vpliv na zmanjšanje umrljivosti.

Ameriška študija ni pokazala razlik, ker se je izkazalo, da je imela kontrolna skupina moških enako število določitev PSA kot tista, ki je bila vključena v presejalni program.

### Spoznanja o raku prostate

Rak prostate je zelo raznolika bolezen, ki ima velikokrat benigni potek in ne potrebuje nikakršnega aktivnega zdravljenja. Polovica moških, pri katerih smo s presejanjem odkrili raka prostate, ne bo razvila simptomov bolezni v času svojega življenja. Pri tistih, ki jih bodo, pa bo čas do pojava simptomov relativno dolg, to je od 5 do 10 let. Zato se postavlja starostna meja smiselneга zgodnjega odkrivanja oz. presejanja za rak prostate, in to je med 70. in 75. letom oz. je povezana s pričakovano življenjsko dobo, ki mora biti med 10 in 15 let. Pojavila se je tudi potreba po ločevanju klinično pomembnih bolezni od nepomembnih. Na osnovi ocene po Gleasonu in vrednosti PSA smo razdelili rak prostate na nizko, srednje in visoko rizične bolezni, kar nas usmerja pri odločitvi glede načina zdravljenja (tabela 1, tabela 2).

Tabela 1. International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014 ocene.

Ocena po Gleasonu	Ocena ISUP
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 ali 3+5 ali 5+3)	4
9-10	5

Tabela 2. EAU (Evropsko urološko združenje, angl. European Association of Urology) rizične skupine.

Nizko tveganje	Srednje tveganje	Visoko tveganje	
PSA < 10 ng/ml in GS < 7 (ISUP ocena 1) in cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml ali GS 7 (ISUP ocena 2/3) ali cT2b	PSA > 20 ng/ml ali GS > 7 (ISUP ocena 4/5) ali cT2b	Vsi PSA Vsi GS cT3b-4 Cn+
Omejen		Lokalno napredovali	

Začeli smo govoriti o prekomernem odkrivanju (angl. *overdiagnosis*) in prekomernem zdravljenju (angl. *overtreatment*) raka prostate z vsemi negativnim posledicami na posamezniku in družbi.

Kateri rak prostate ogroža bolnika, pri komu ga iskati, kdaj določati PSA, katere vrednosti so pomembne? Kdo bo imel koristi? Iskanje primernih slikovnih preiskav, dodatnih označevalcev za povečanje specifičnosti testa PSA oz. za pomoč pri ločevanju agresivnih bolezni od benignih bolezni.

### Dejavniki tveganja za rak prostate

- *Starost*

Rak prostate je bolezen staranja moškega, s staranjem njegova pojavnost narašča – to je najpomembnejši dejavnik tveganja. Tako je bilo dokazano pri različnih serijah obdukcij, da pojavnost raka prostate narašča s starostjo in da ima okoli 60 % moških pri 80. letih rak prostate. Z daljšanjem življenjske dobe lahko trdimo, da bo večina moških imela raka prostate. Od 60 do 75 % odkritih bolnikov z rakom prostate so moški, starejši od 65 let.

- *Družinska obremenjenost*

Pozitivna družinska anamneza raka prostate pri svojcih prvega kolena poveča tveganje, da se bo bolezen pojavila prej in imela bolj agresiven potek bolezni.

- *Rasa*

Črnci imajo večje tveganje, da bodo zboleli prej in imeli bolj agresivno obliko bolezni.

- *Genske mutacije*

Odkrivanje le teh ima velik pomen za potomce v sklopu zgodnjega odkrivanja bolezni. Prisotnost mutacije gena BRCA2 8-krat poveča tveganje za razvoj agresivne oblike bolezni.

- *Geografske razlike*

- *Vrednost PSA*

Vrednost PSA v srednjih letih je močan napovedni dejavnik dolgoročnega tveganja za pojav življenjsko ogrožajočega raka prostate. To so potrdile različne študije in je zato pomembno določiti oz. imeti referenčno vrednost PSA med 40. in 50. letom, saj bo lahko le-ta razslojila tiste z večjim tveganjem od tistih z nižjim tveganjem za razvoj življenjsko ogrožajočega raka prostate in narekovala časovne okvire kontrolnih pregledov v želji po zgodnjem odkrivanju klinično pomembnih bolezni. Npr. študija v Malmo na Švedskem je pokazala, da je vrednost PSA pri 60. letih dober napovedni dejavnik tveganja za pojav metastaz in smrti zaradi raka prostate. Izkazalo se je, da je bilo 90 % smrti zaradi raka prostate do 85. leta pri moških, ki so imeli PSA > 2 ng/ml, pri 60. letih. Tisti s PSA < 1 pa so imeli tveganje za smrt zaradi raka prostate le 0,2 %.

### Kako lahko zmanjšamo smrtnost zaradi raka prostate?

- *Preventiva*

Pri raku prostate ni prepričljivih zunanjih dejavnikov tveganja – karcinogenov. V okviru splošnih ukrepov bi lahko rekli, kar je dobro za srce, je dobro za prostatato (prehrana, gibanje, nekajenje).

- *Zgodnje odkrivanje*

Zgodnje odkrivanje predstavlja najpomembnejši dejavnik za zmanjševanje smrtnosti. Pojav kliničnih znakov bolezni pri raku prostate je najpogosteje znak napredovale in neozdravljive bolezni. Zato je toliko bolj pomembna vloga presejanja.

- *Učinkovito zdravljenje*

### Kako lahko preprečimo prekomerno odkrivanje raka prostate in zmanjšamo število nepotrebnih biopsij

Do sedaj uveljavljena praksa za indicirano biopsijo prostate je temeljila na povišani vrednosti PSA (3–4 ng/ml) in/ali na sumljivem digitorektalnem pregledu (DRP). Večina moških s povišano vrednostjo PSA nima raka prostate in je zato težava v številnih nepotrebnih biopsijah prostate. Taka praksa vodi v tveganja zaradi možnih zapletov posega in odkrivanje klinično nepomembnih rakov prostate.

Zato je svetovana uporaba dodatnih testov in preiskav za boljše vrednotenje povišane vrednosti PSA, katerih cilj je zmanjšati nepotrebne biopsije in odkrivati klinično pomembne bolezni (tabele 3–7).

- Ponoviti PSA, ponoviti DRP, razmerje med prostim in celokupnim PSA, gostota PSA, hitrost spreminjanja PSA.
- Orodje za izračun tveganja ali kalkulator tveganja (angl. *risk calculator*) - <http://myprostatecancerrisk.com/>.
- Test Prostate Health Index (PHI).
- Test 4K (test PHI in 4K so krvni testi, določajo se različne oblike PSA in kalikreina).
- Urinski testi: test PCA3, test Select MDX.
- Uporaba slikovnih preiskav, multiparametrična magnetna resonanca – mpMRI.

### Smernice Evropskega urološkega združenja (EAU) 2019

Tabela 3. EAU smernice za presejanje in zgodnje odkrivanje.

Priporočila	Stopnja dokazov	Moč priporočil
Brez seznanitve o možnih tveganjih in prednostih bolnika ne napotimo na določitev vrednosti PSA.	3	Močno
Ponuditi osebno prilagojeni načrt glede na tveganje za zgodnje odkrivanje pri dobro obveščnem moškem, z dobro zmogljivostjo (angl. <i>performance status</i> ) in s pričakovanim preživetjem od 10 do 15 let.	3	Močno
Ponudi zgodnjo določitev PSA dobro obveščnemu moškemu s povišanim tveganjem za raka prostate: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moški &gt; 50 let</li> <li>• Moški &gt; 45 let s pozitivno družinsko anamnezo raka prostate</li> <li>• Črnci &gt; 45 let</li> </ul>	2b	Močno
Ponudi prilagojeno strategijo glede na tveganje (osnova je začetni PSA), z dvoletnimi kontrolami PSA pri tistih s povečanim tveganjem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moški z vrednostjo PSA &gt; 1 ng/ml pri 40. letih</li> <li>• Moški z vrednostjo PSA &gt; 2 ng/ml pri 60. letih</li> </ul> Tistim brez tveganja se predlaga kontrolni test PSA čez 8 let.	3	Šibko
Prekini zgodnje odkrivanje raka prostate na osnovi pričakovane življenjske dobe in stanja zmogljivosti. Moški, ki ima pričakovano življenjsko dobo < 15 let, najverjetneje ne bo imel koristi od tega.	3	Močno



Tabela 4. EAU smernice.

Priporočila	Stopnja dokazov	Moč priporočil
Za preprečitev nepotrebnih biopsij ponudi dodatne postopke za oceno tveganja asimptomatskemu moškemu z normalnim digitorektalnim pregledom in z vrednostjo PSA 2–10 ng/ml pred biopsijo prostate. Uporabi eno od naslednjih orodij: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kalkulator tveganja</li> <li>• Slikovno preiskavo mpMRI</li> <li>• Dodatni krvni ali urinski test</li> </ul>	3	Močno

Tabela 5. EAU smernice za slikovne preiskave. PI-RADS – angl. prostate imaging reporting and data system.

Priporočila za vse bolnike	Stopnja dokazov (LE)	Moč priporočil
Ne uporabljaj mpMRI kot orodje za začetno presejanje.	3	Močno
Upoštevaj smernice PI-RADS.	3	Močno

Tabela 6. Priporočila za bolnike pred prvo biopsijo.

Priporočila za bolnike pred prvo biopsijo	Stopnja dokazov (LE)	Moč priporočil
Izvedi mpMRI pred biopsijo prostate.	1a	Šibko
Če je mpMRI pozitiven (PI-RADS $\geq 3$ ), izvedi ciljno in sistemsko biopsijo.	2a	Močno
Če je mpMRI negativen (PI-RADS $\leq 2$ ) in klinični sum za raka prostate majhen, ne izvedi biopsije z deljeno skupno odločitvijo z bolnikom.	2a	Šibko

Tabela 7. Priporočila za bolnike s predhodno biopsijo.

Priporočila za bolnike s predhodno biopsijo	Stopnja dokazov	Moč priporočil
Izvedi mpMRI pred biopsijo prostate.	1a	Močno
Če je mpMRI pozitiven (PI-RADS $\geq 3$ ), izvedi samo ciljno biopsijo.	2a	Šibko
Če je mpMRI negativen (PI-RADS $\leq 2$ ) in klinični sum za raka prostate visok, izvedi sistemsko biopsijo z deljeno skupno odločitvijo z bolnikom.	2a	Močno

## Zaključek: Argumenti in izhodišča za državni program presejanja raka prostate

1. Rak prostate je pomemben javnozdravstveni problem.
2. Presejanje omogoča zgodnje odkrivanje raka prostate in glede na daljše opazovanje v randomiziranih kliničnih raziskavah tudi zmanjšuje umrljivost.
3. Zdravljenje zgodnje oblike bolezni ima manj stranskih učinkov. Tisti raki, ki so odkriti zaradi simptomov, ki jih povzročajo, so večinoma napredovali in neozdravljivi.
4. Ne presejati tistih, ki od tega ne bodo imeli koristi.
5. Podaljšanje povprečnega preživetja moških vodi v to, da bo več moških trpelo in umrlo zaradi raka prostate.
6. Zdravljenje napredovalih bolezni minimalno izboljša preživetje in je zelo drago.
7. Stranski učinki zdravljenja so se zmanjšali zaradi boljše kirurške tehnike in natančnejše radioterapije.
8. Z uporabo dodatnih orodij je možno zmanjšati število nepotrebnih biopsij prostate.
9. Z aktivnim spremljanjem nizko rizične bolezni lahko preprečimo prekomerno zdravljenje.

## Literatura

1. European Association of Urology Guidelines. EAU-EAM-ESTRO-ESUR-SI-OG Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem: Nizozemska; 2019.
2. Bangma, C. (2019). Prostate cancer: Early detection and screening of Pca. Prispevek predstavljen na EAU 2019, Barcelona, Spain. Dosegljivo na: [https://urosource.uroweb.org/urosource?page=12&search=prostate%20cancer&types=webcast&paging=5&sort=publish\\_date&order=desc](https://urosource.uroweb.org/urosource?page=12&search=prostate%20cancer&types=webcast&paging=5&sort=publish_date&order=desc)
3. Van Poppel, H. (2019). Reconsider structured population-based PSA screening for Prostate Cancer. Prispevek predstavljen na European Prostate Cancer Awareness Day, European Parliament, Brussels, Belgium. Dosegljivo na: [https://urosource.uroweb.org/urosource?page=1&search=PSA%20screening&types=webcast&paging=5&sort=publish\\_date&order=desc](https://urosource.uroweb.org/urosource?page=1&search=PSA%20screening&types=webcast&paging=5&sort=publish_date&order=desc)
4. Carlsson, S. (2019). Who, when, and how often to screen and when to stop? An illustrated risk-adapted strategy . Prispevek predstavljen na EAU 2019, Barcelona, Spain. Dosegljivo na: [https://urosource.uroweb.org/urosource?page=1&search=Cancer%20screening&types=webcast&paging=5&sort=publish\\_date&order=desc](https://urosource.uroweb.org/urosource?page=1&search=Cancer%20screening&types=webcast&paging=5&sort=publish_date&order=desc)

# Patologija raka prostate

Izr. prof. dr. Metka Volavšek, dr. med., Inštitut za patologijo,  
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

---

## Povzetek

Karcinom prostate je najpogostejši maligni tumor pri moških. Patohistološka preiskava je odločilna za opredelitev vrste tumorja, njegove razširjenosti in malignega potenciala. Diagnoza v skladu s sodobnimi kriteriji ocenjevanja po Gleasonu vsebuje tudi navedbo prognostične skupine. Vsebina histološkega izvida se razlikuje glede na vrsto preiskovanih vzorcev prostate, ki so pridobljeni z igelno biopsijo, transuretralno resekcijo ali radikalno prostatektomijo. Po radikalni prostatektomiji sta patološki stadij tumorja in podatek o radikalnosti odstranitve pomembna elementa izvida, saj napovedujeta potek bolezni in morebitno biokemično ponovitev. Ker predhodno zdravljenje z antiandrogeni in obsevanje spreminjata morfologijo tako normalne prostate kot tumorja in lahko vplivata na višino serumskega za prostato specifičnega antigena, je za zanesljivo prepoznavo karcinoma prostate to treba navesti na napotnici za patohistološko preiskavo.

## Uvod

Karcinom prostate (CaP) je najpogostejši maligni tumor pri moških. Patohistološka preiskava je odločilna za opredelitev vrste tumorja, njegove razširjenosti in malignega potenciala. V več kot 90 % gre histološko za acinarni adenokarcinom, sinonim za CaP. Vse ostale histološke tipe, kot npr. duktalni adenokarcinom, drobnocelični neuroendokrini karcinom in druge, navajamo posebej (klasifikacija tumorjev urinarnega trakta in moških genitalnih organov po WHO (angl. *World Health Organization*) 2016). Stopnjo malignosti tumorja ocenjujemo po Gleasonu, upoštevajoč poenotene sodobne kriterije in sprejeta mednarodna priporočila.

## Ocena po Gleasonu/Gleason grade/Gleason score/prognostična skupina/grade group

Ocena po Gleasonu je oznaka arhitekturnega vzorca, ki ga tvorijo žleze CaP, ki jim dodelimo število od 1 do 5. Skupna ocena po Gleasonu (angl. *Gleason Score*, GS) sestoji iz vsote številčnih ocen dveh najboljšejših morfoloških vzorcev (angl. *Gleason Grade+Gleason Grade*). Pri tem vzorec, ki v tumorju prevladuje, navedemo najprej, kar je značilnost Gleasonovega sistema. Npr. tumor z večjo zastopanostjo vzorca 3 kot 4 je zapisan kot GS7 (3+4), tumor z več vzorca 4 pa kot GS7 (4+3). Razlikovanje med arhitekturnimi značilnostmi je pomembno, saj z višjim številom označimo bolj maligno tumorsko komponento. Natančnost pri oceni lahko vpliva na odločanje o nadaljnjem zdravljenju bolnika. Absolutni delež Gleasona višje stopnje je namreč v povezavi s potekom bolezni, zato v izvidu navajamo tudi te deleže. Kadar je tumor homogene strukture, osnovno oceno množimo z 2, npr. GS8 (4+4).

Tradicionalno seštevaje ocen od 1 do 5 je prinašalo možne skupne ocene od 2 do 10. Ker so se kriteriji z leti posodabljali, je Mednarodno združenje uroloških patologov (angl. *International Society of Urological Pathology*, ISUP) večkrat, nazadnje leta 2015, izdalo priporočila o enotnem ocenjevanju morfoloških vzorcev karcinoma prostate in njihovo razvrščanje po Gleasonu (slika 1). Upoštevali so, da pri igelnih biopsijah v skladu s sodobnimi kriteriji praktično ne določamo komponente z nižjo oceno kot 3, kar je oteževalo komunikacijo urologov z bolniki, saj so morali pojasnjevati, da je karcinom z oceno G6 (3+3) najmanj maligna možnost na lestvici med 2 in 10. Po novih priporočilih se zato ob GS navaja tudi t. i. prognostična skupina (angl. *Grade Group*, GG), ki CaP razdeli v skupine od 1 do 5. Tako sodi CaP s skupno oceno GS6 v GG1, GS7 (3+4)=GG2, GS7 (4+3)=GG3, GS8 (3+5; 4+4; 5+3)=GG4 in GS9-10 (4+5; 5+4; 5+5)=GG5. Z vključitvijo prognostičnih skupin je tudi WHO jasno razdelil karcinome GS7 na dve prognostično različni skupini, torej GG2 in GG3, kar odraža že predhodno poznano heterogenost CaP GS7 glede poteka bolezni. Po Gleasonu ocenjujemo samo acinarne adenokarcinome, za nekatere histološke tipe je dodeljena enotna ocena (npr. duktalni adenokarcinom ocenimo kot G4), pri drugih (npr. drobnoceličnem neuroendokrini karcinomu) ocene ne navajamo. Pri mešanih tumorjih, npr. kombinaciji drobnoceličnega in acinarne adenokarcinoma, navedemo deleže posameznih tipov tumorja, po Gleasonu ocenimo konvencionalno komponento, neuroendokrine pa ne.

## **Prostatična intraepitelna neoplazija visoke stopnje in intraduktalni karcinom prostate**

Prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) predstavlja predstopnjo v razvoju CaP. Delimo jo na PIN nizke in visoke stopnje, pri čemer v izvidih navajamo le PIN visoke stopnje (angl. *high grade PIN*, HGPIN). HGPIN se praviloma pojavi desetletje ali več pred pojavom invazivnega karcinoma. V igelnih biopsijah je njena incidenca približno 5 %, ob invazivnem karcinomu je prisotna v približno 85 % prostatektomij, največkrat multifokalno in v perifernih delih prostate. Morfološko jo označujejo povečanje velikosti acinarnih celic in njihovih jeder, poudarjeni nukleoli, izginjanje bazalnih celic, vendar ohranjena bazalna membrana. Raziskave so v HGPIN potrdile enake genske spremembe kot pri CaP. Imunohistokemično se lahko pojavi pozitivnost na racemazo (P504S), z označevalci prikažemo diskontinuiteto bazalnih celic. Ker je količina/razsežnost HGPIN v igelnih biopsijah močan napovednik CaP na ponovni biopsiji, je pri moških z multifokalno HGPIN (pozitiven več kot en stebriček tkiva) smiselno ponoviti biopsijo znotraj enega leta.

Diferencialno diagnostično je HGPIN včasih težko ločiti od intraduktalnega karcinoma prostate (angl. *intraductal carcinoma*, IDC). Ta neinvazivni tumor znotraj acinusov in duktusov z ohranjenimi bazalnimi celicami kaže intenzivnejše celične/arhitekturne atipije, podobne tistim pri visoko malignem invazivnem CaP. IDC je lahko izolirana najdba ali sočasen z invazivnim CaP (slika 2). V izvidu navedemo njegovo prisotnost, vendar ga ne gradiramo in ne vključujemo v oceno razsežnosti CaP (meritve, procenti; glej nadaljevanje). Če je IDC izolirana najdba, se je treba zavedati, da ga običajno najdemo v prostati pri bolnikih z obsežnimi karcinomi visokega gradusa ter da lahko samostojno predstavlja indikacijo za dokončno zdravljenje.

### **Igelna biopsija prostate**

V skladu s priporočili je treba pri diagnozi CaP na igelnih biopsijah za vsak ločen vzorec/vsebnik navesti prisotnost CaP, GS, delež komponente G višjega gradusa ter prognostično skupino. Delež karcinoma v vzorcu je lahko naveden v mm, npr. 5/10 mm, ali procentih (npr. karcinom zajema 20 % tkivnega vzorca), kot npr. karcinom prostate Gleason 7 (4+3), prognostična skupina 3, komponente Gleason 4 je 70 %, ki zajema 8/15 mm dolžine stebrička tkiva.

Na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani po opredelitvi sprememb po posameznih vsebnikih naredimo povzetek z navedbo vseh pozitivnih tkivnih vzorcev in navedemo skupno oceno za vse vzorce (kar ni obvezna informacija), v povzetku izvida navajamo tudi prognostično skupino.

### **Transuretralna resekcija**

CaP, odkrit v vzorcih po transuretralni resekciji (TUR), je dandanes redka najdba. Poleg predhodno že znanega tumorja lahko gre za incidentni CaP. V teh primerih ob ostalih značilnosti ocenimo stadij glede na odstotek CaP v odstranjenem prostatičnem parenhimu ( $\leq 5$  % CaP v vzorcih predstavlja karcinom stadija pT1a,  $> 5$  % je pT1b).

### **Radikalna prostatektomija**

Prostate po radikalni prostatektomiji (RP) zaradi CaP na površini označimo s tušem, serijsko narežemo in v celoti nakoličimo za histološko preiskavo. Izvid vsebuje naslednje obvezne elemente: histološki tip tumorja, GS, delež Gleasona višjega gradusa, GG, morebitno fokalnost tumorja (večina je multifokalnih), lego (baza, apeks, levi/desni reženj, periferija/centralno), vodilni ali sekundarni nodus in njegovo velikost/lego (če je GS višji kot ocena tumorja glede na celotno prostato ali vodilni nodus), perinevralno invazijo (znotraj/izven prostate), limfovaskularno invazijo, ekstraprostatično ekstenzijo (EPE) (slika 3), invazijo semenskih vezikul, status kirurških robov in patološki stadij. Glede na priporočila ISUP je treba EPE in pozitivnost kirurških robov tudi semikvantitativno oceniti (fokalno, obsežno), pri čemer raziskave/diskusija o najustreznejših razmejitvenih (angl. »cut-off«) vrednostih, najbolj povezanih z biokemično ponovitvijo, še potekajo.

Po resekciji regionalnih bezgavk (slika 4) njihov status vključimo v izvid (število bezgavk z zasevki/število vseh pregledanih bezgavk).

### **Spremembe po predhodnem zdravljenju (zdravljenje z antiandrogeni, obsevanje)**

Različne vrste zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje hiperplazije in karcinoma prostate, vlivajo na morfologijo tako normalnih kot karcinomskih žlez in otežijo interpretacijo tkivnih sprememb, še posebej, ker največkrat znižajo/

prepolovijo tudi serumski nivo PSA. Vpliv različnih vrst antiandrogenov na morfologijo je podoben, vendar različno intenziven, spremenijo pa se tudi rezultati imunohistokemičnih preiskav. Kadar so spremembe intenzivne (slika 5A), ocene po Gleasonu zaradi možnosti določitve neustreznega/previsokega GS ne opravimo, kar navedemo v izvidu.

Poobsevalno spremenjena prostata v vseh žlezah kaže hude atipije (slika 5B), zato zanesljiva opredelitev morebitne ponovitve bolezni brez uporabe imunohistokemije ni možna.

Podatki o predhodnem zdravljenju z antiandrogeni/radioterapiji in nivoju PSA so nujni sestavni deli napotnice za patohistološko preiskavo.

### Molekularno-genetske spremembe

Čeprav poznamo številne za CaP značilne molekularno-genetske spremembe, jih v diagnostiki rutinsko ne določamo. Ker pa razvoj novih bioloških zdravil skokovito napreduje, nam arhivirani tkivni vzorci omogočajo naknadno določitev posameznih tkivnih označevalcev, ki bi lahko imeli pomen za obravnavo bolnikov z napredovalim CaP (npr. izražanje beljakovin mehanizma »mismatch-repair«, MMR).

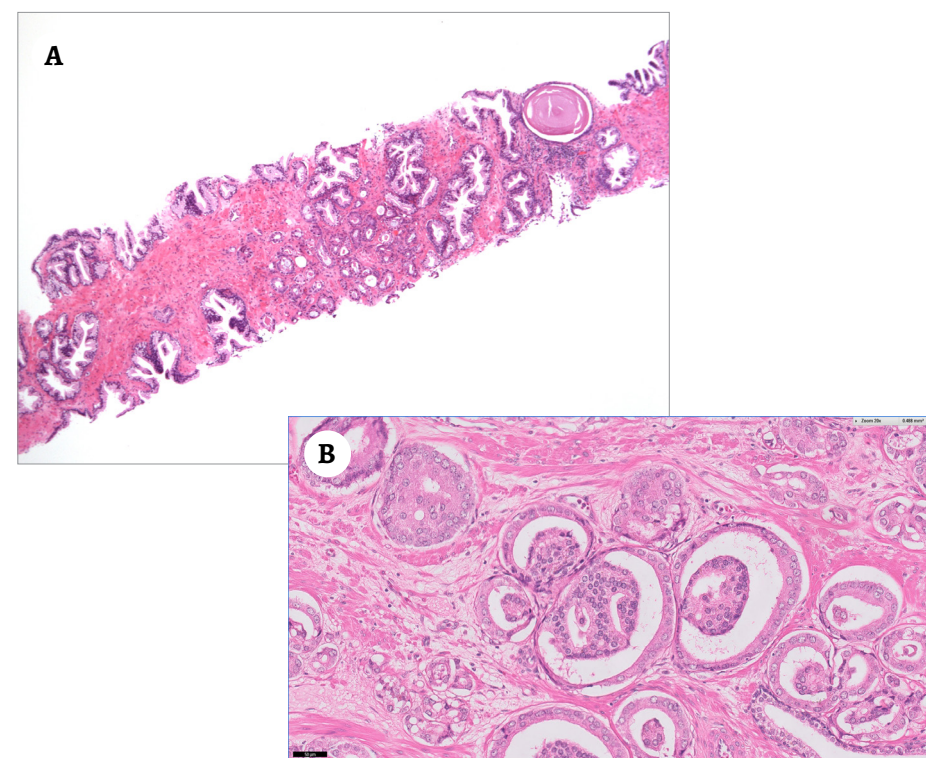
### Zaključek

Pogoj za ustrezno zdravljenje bolnikov s CaP je pravilna diagnoza, postavljena v skladu s sodobnimi mednarodno sprejetimi priporočili. Izvid naj vključuje vse zahtevane elemente, predpogoj za zanesljivo diagnostiko pa so kakovostni tkivni vzorci in napotnica, ki vsebuje vse ustrezne klinične podatke.

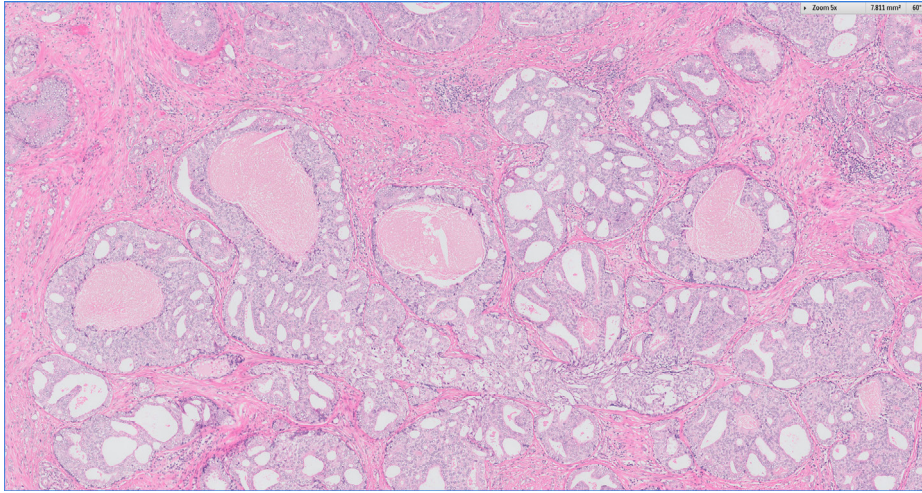
### Literatura

1. Buyyounouski MK, Choyke PL, Kattan MW, et al. Prostate. In: Amin MA, ed. AJCC cancer staging manual. 8th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017. p. 715-26.
2. Humphrey PA, Amin MB, Berney DM, et al. Acinar adenocarcinoma. In: Moch H, Humphrey PA, Ullbright TM, et al, eds. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2016. p. 138-62.

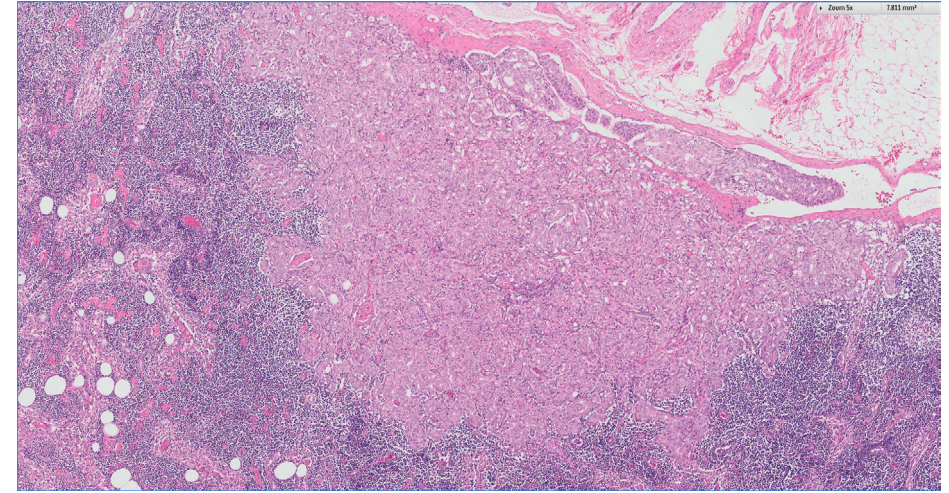
3. Kench JG, Judge M, Delahunt B, et al. Dataset for the reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy specimens: updated recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Virchows Arch.* 2019; 475 (3): 263–77.
4. Volavšek M. Morphology of treatment-related changes in the prostate and prostatic cancer. In: Volavšek M, Montironi R, eds. *Advances in uropathology (Analytical and quantitative cytology and histology)*. St. Louis: Science Printers and Publishers; 2015. p. 48–56.
5. Volavšek M, Blanca A, Montironi R, et al. Digital versus light microscopy assessment of surgical margin status after radical prostatectomy. *Virchows Arch.* 2018; 472 (3): 451–60.



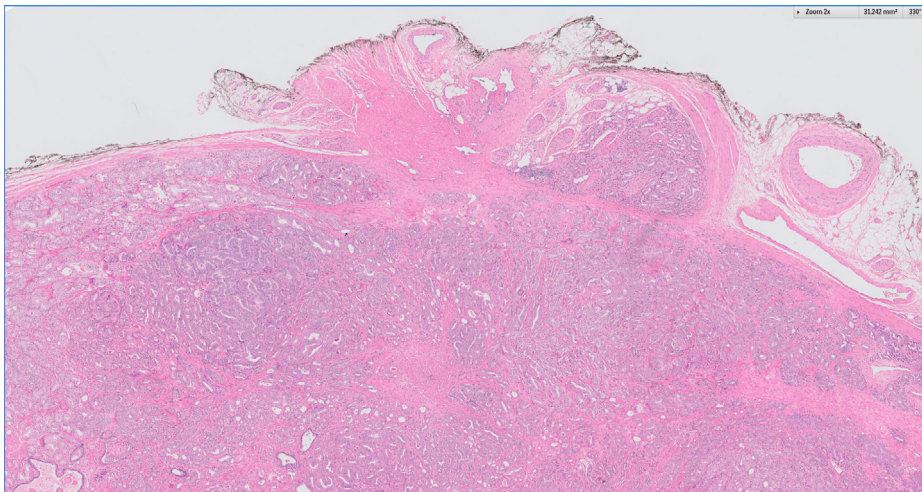
**Slika 1.** Različni morfološki vzorci karcinoma prostate (CaP). **A.** Igelna biopsija s centralno ležečim fokusom CaP GS6 (3+3), z značilnimi, med sabo ločenimi, dobro formiranimi individualnimi žlezami različnih velikosti. (HE, x4). **B.** Glomeruloidni vzorec je ena od predstavitev arhitekture Gleason 4, katerega osnovna značilnost je zlitje žleznih struktur. (HE, x20).



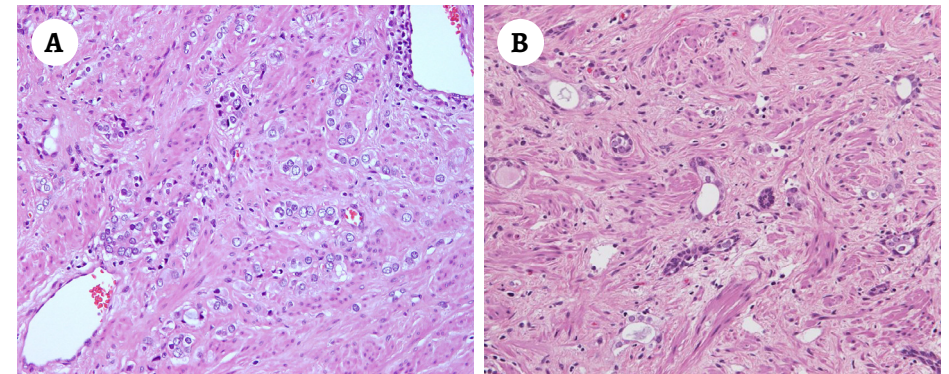
**Slika 2.** Področja intraduktalnega karcinoma prostate (IDC) s kribriformnimi strukturami, centralnimi »komedo« nekrozami ter ohranjenimi temnejšimi bazalnimi celicami na obodu duktalnih/acinarnih struktur, pomešana z invazivnim karcinomom prostate (CaP). (HE, x5)



**Slika 4.** Zasevek karcinoma prostate (CaP) v obturatorni bezgavki z vdiranjem karcinomskih žlez v limfne žile (karcinomska limfangioza). (HE, x5)



**Slika 3.** Ekstraprostatična ekstenzija (EPE) karcinoma prostate (CaP) s perinevralno invazijo izven prostate. Kirurški rob, označen s črnim tušem, poteka v zdravo. (HE, x2)



**Slika 5.** Karcinom prostate (CaP) s spremembami po predhodnem zdravljenju. **A.** Po zdravljenju z antiandrogeni postanejo žleze CaP svetlejše, nejasnih meja, jedra so svetla ali kondenzirana, nukleoli izginjajo, arhitektura se spremeni. (HE, x5) **B.** Po obsevanju je normalne prostatične žleze brez uporabe imunohistokemije praktično nemogoče ločiti od ponovitve bolezni. (HE, x10)

# Dedni dejavniki, povezani z rakom prostate

Doc. dr. sc., B, Mateja Krajc, dr. med.

Ana Blatnik, dr. med.

Dr. Ksenija Strojnik, dr. med.

Ambulanta za onkološko genetsko svetovanje in testiranje, Onkološki inštitut Ljubljana

## Povzetek

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških tako v svetu kot tudi v Sloveniji. Najpomembnejši nevarnostni dejavniki za raka prostate so starost, etnična pripadnost in družinska anamneza raka prostate. Rak prostate se lahko pojavlja v sklopu različnih dednih sindromov, kot sta npr. sindrom dednega raka dojke in/ali jajčnikov in sindrom Lynch. Moških z rakom prostate in pozitivno družinsko anamnezo rakavih obolenj ne testiramo le zato, da bi ocenili njihovo ogroženost za razvoj drugih rakov v sklopu dednega sindroma. Zaradi razvoja specifičnih zdravil je izvid genetskega testiranja lahko pri njih pomemben tudi za načrtovanje zdravljenja. Zadnjih nekaj let smo pričali hitremu razvoju genetskih testiranj za zarodne mutacije (patogene in verjetno patogene različice) v genih, ki visoko in zmerno ogrožajo za raka prostate in lahko napovedujejo agresivnost bolezni in odziv na specifično zdravljenje. Obenem se uveljavlja tudi genetsko testiranje vzorcev tumorske DNA, ki zazna tako zarodne kot pridobljene, t. i. somatske mutacije, vpletene v proces kancerogeneze. Genetski izvid je pomemben tudi za krvne sorodnike testiranih. Če je v določenem genu prisotna zarodna mutacija, je možno odkrivanje nosilcev teh okvar tudi pri ostalih sorodnikih. Zdravim nosilcem lahko tako omogočimo njim prilagojene presejalne programe za raka, za katere so lahko visoko ali zmerno ogroženi.

## Uvod

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških tako v svetu kot tudi v Sloveniji (1). Najpomembnejši nevarnostni dejavniki za raka prostate so starost, etnična pripadnost in družinska anamneza raka prostate. Rak prostate naj bi bil kar v 60 % genetsko pogojen. Tako kot pri nekaterih drugih rakih (na primer raku

debelega črevesa in raku dojke) tudi pri raku prostate opazimo, da se rak lahko pojavlja v določenih družinah bolj pogosto (zbolita lahko več kot dva krvna sorodnika). Družinska anamneza raka prostate pri bratu ali očetu je povezana z večjo ogroženostjo za raka prostate. In sicer, mlajši kot je bil sorodnik, ko je zbolel, večja je ogroženost. Velik delež nevarnostnih dejavnikov, ki vplivajo na družinsko ogroženost, ostaja še vedno nepojasnen. Le okoli 5–10 % rakov prostate naj bi bilo povezanih z dedovanjem visoko penetrantnih monogenских okvar. Rak prostate se tako lahko pojavlja v sklopu različnih dednih sindromov, najbolj pogosta sta sindrom dednega raka dojke in/ali jajčnikov (gena *BRCA1/2*) in sindrom Lynch (geni *MMR* (angl. *mismatch repair*) – geni za popravljanje neujemanja). Lahko pa se pojavlja tudi v sklopu dedovanja okvar nekaterih drugih genov (npr.: *HOXB13*, *CHEK2*, *NBN*).

Kljub velikemu napredku medicinske genetike pa še vedno ne poznamo vseh genetskih dejavnikov, ki prispevajo k razvoju raka prostate. Zarodne mutacije v genih, ki so povezane z visoko in zmerno ogroženostjo za raka prostate, razložijo le manjši delež dedno pogojenih rakov prostate (2).

## Testiranje za zarodne mutacije

Genetsko testiranje za zarodne mutacije lahko odkrije prisotnost podedovanih okvar v genih, ki so povezani z večjo ogroženostjo za raka prostate. Za tako testiranje največkrat odvzamemo periferno vensko kri. Pri testiranju za zarodne mutacije ima velik pomen genetski posvet pred testiranjem in po njem, ki ga izvede klinični genetik. Zagotovljena mora biti namreč razlaga kliničnega pomena morebitnih najdb, ob ustreznih psihološki podpori in zagotavljanju vseh etičnih in pravnih meril. V primeru dokazane mutacije v genu, ki visoko ogroža za raka, imajo vsi potomci 50-% verjetnost, da bodo (oz. so) to okvaro podedovali.

## Gena *BRCA 1/2* in gen *HOXB13*

Mutacije v genu *BRCA2* so po podatkih iz literature prisotne pri 1,2–3,2 % vseh bolnikov z rakom prostate, ne glede na družinsko anamnezo. Še manjši odstotek rakov prostate pa so povezali z dedovanjem mutacij v genu *BRCA1*. Nekoliko večji odstotek nosilcev mutacij genov *BRCA* so našli le pri populaciji moških z rakom prostate iz judovske etnične skupine Aškenazi, in sicer do 5,2 % (2).

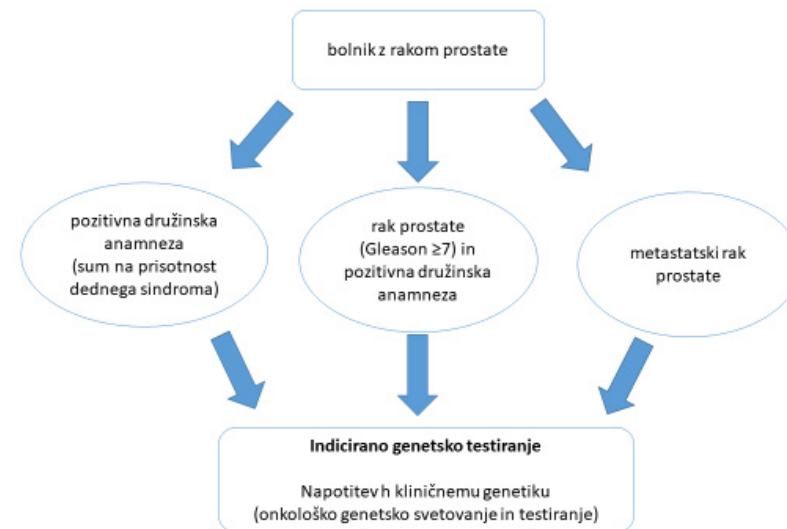
Okvare genov *BRCA1* in *BRCA2* predstavljajo najpogostejši monogeniski vzrok dedno pogojenega raka prostate. Mutacije v genu *BRCA2* povezujejo s 3- do 8,6-krat večjo ogroženostjo za raka prostate. Mutacije v genu *BRCA1* pa zvečajo ogroženost do 4-krat.

Tudi mutacije v genu *HOXB13* zvečajo ogroženost za raka prostate. Ocenjujejo, da imajo nosilci najbolj pogoste patogene različice G84E 3- do 8,5-krat večjo ogroženost za raka prostate. Mutacije v genu *HOXB13* najdemo pri 0,7–1,4 % vseh bolnikov z rakom prostate, nekoliko večji delež (6 %) pa najdemo pri bolnikih, ki za rakom prostate zbolijo mlajši od 55 let (2).

Verjetnost, da bomo pri metastatskem raku prostate našli zarodno mutacijo v genih, katerih beljakovinski produkti sodelujejo v procesu homologne rekombinacije, znaša 11,8–16,2 % (3). Te bolnike je smiselno napotiti na genetski posvet in test, saj so lahko najdbe pomembne tudi za njihove krvne sorodnike. Prav tako je na klinični genetski posvet smiselno napotiti bolnike z rakom prostate visoke stopnje (Gleason  $\geq 7$ ), ne glede na starost ob diagnozi, če poročajo o pozitivni družinski anamnezi za raka (slika 1).

Pozitivna družinska anamneza vključuje vsaj enega od naslednjih kriterijev (4, 5):

- i. v družini so z rakom prostate zboleli  $\geq 3$  sorodniki v prvem kolenu, ne glede na starost ob diagnozi,
- ii. v družini sta z rakom prostate zbolela  $\geq 2$  sorodnika v prvem kolenu (diagnoza  $\leq 55$  let),
- iii. moški z rakom prostate in  $\geq 1$  krvna sorodnica z rakom dojk pred 50. letom, rak dojk pri moškem, rak jajčnikov, rak trebušne slinavke, metastatski rak prostate,
- iv. moški z rakom prostate in  $\geq 2$  krvni sorodnici z rakom dojk,  $\geq 2$  krvna sorodnika z rakom prostate,
- v. v družini se pojavljajo raki, značilni za sindrom Lynch: npr. rak debelega črevesa in danke, rak endometrija, rak jajčnikov, rak trebušne slinavke, rak želodca, urotelijski rak.



**Slika 1.** Predlog napotitve bolnikov z rakom prostate na genetsko svetovanje in testiranje.

### **Sindrom Lynch (geni *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* in *PMS2*)**

Z dedno pogojenim rakom prostate povežemo tudi mutacije v genih popravljanja neujemanja v sklopu sindroma Lynch (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* in *PMS2*). Okvare teh genov naj bi bile povezane z 2- do 3,7-krat večjo ogroženostjo za raka prostate.

### **Geni *CHEK2*, *NBN* in *FANCA***

Nekatere raziskave povezujejo tudi okvare genov *CHEK2*, *NBN* in *FANCA* z rakom prostate, vendar ogroženost za raka prostate pri nosilcih teh sprememb še ni natančneje določena (2, 3).

V tabeli 1 so prikazani geni, ki jih povežemo z dedno pogojenim rakom prostate (povzeto po Pilarski et al. (2)).

Tabela 1. Geni, ki jih povežemo z dedno pogojenim rakom prostate, povzeto po Pilar-ski et al. (2).

Gen	Večja ogroženost	Drugi raki
<b>BRCA1</b>	do 3,8-krat	dojka, jajčniki
<b>BRCA2</b>	do 8,6-krat	dojka, jajčniki, trebušna slinavka, grlo
<b>HOXB13 (G84E)</b>	2,8- do 8,5-krat	ni znano
<b>Sindrom Lynch geni (MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2)</b>	do 3,7-krat	debelo črevo, endometrij, jajčniki, trebušna slinavka in drugi
<b>CHEK2</b>	nejasno	dojka, debelo črevo

V sklopu obravnave na oddelku Genetsko svetovanje Onkološkega inštituta Ljubljana bolnike, pri katerih sumimo na dedno obliko raka prostate, trenutno testiramo za patogene različice v štirinajstih genih (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *EPCAM*, *HOXB13*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*, *RAD51D*, *TP53*). Okvare teh genov so namreč po podatkih iz literature klinično pomembne za bolnike in/ali njihove krvne sorodnike.

### Testiranje tumorske dna

Genetske okvare, ki jih najdemo v tumorski DNA, so lahko bodisi podedovane ali pa pridobljene (somatske). Če ob testiranju tumorske DNA najdemo mutacijo, lahko opravimo DNA testiranje periferne krvi ali drugega zdravega tkiva, da ločimo, ali je bila najdba v tumorju zarodna ali somatska.

Somatske mutacije, ki jih najdemo v tumorskem tkivu, se lahko v poteku bolezni spreminjajo zaradi genetske nestabilnosti tumorja in zaradi klonske selekcije tumorskih celic med zdravljenjem. Zato je smiselno testiranje iz tumorske DNA ob morebitnem progresu bolezni ponoviti. Testiranje tumorske DNA ne sme nikoli nadomestiti testiranja za zarodne mutacije, kjer je to indicirano, saj lahko dobimo lažno pozitivne in lažno negativne rezultate. Če ob testiranju tumorske DNA dokažemo mutacijo v genu, ki ogroža za raka, je treba posameznika napotiti h kliničnemu genetiku za testiranje za zarodno mutacijo zaradi morebitne ogroženosti za druge rake ter zaradi obravnave krvnih sorodnikov.

Družinska anamneza rakavih bolezni ostaja osnova za oceno genetske predispozicije za raka. Ne glede na to pa moramo biti pozorni na vse tiste bolnike, ki imajo negativno družinsko anamnezo, vendar pa narava rakave bolezni

pri njih kaže na možnost prisotnosti dednega sindroma (npr. metastatski rak prostate, serozni rak jajčnikov visoke stopnje,) in je zato testiranje smiselno ne glede na negativno družinsko anamnezo.

### Pomen genetskega testiranja za načrtovanje zdravljenja

Genetsko testiranje bolnikov z rakom prostate ni pomembno le zaradi ocene prisotnosti dedno pogojenega sindroma, temveč ima tudi prognostični pomen ter vlogo pri načrtovanju zdravljenja. Mutacije gena *BRCA2* povezujejo z bolj agresivnim (visoka stopnja) rakom prostate in s slabšim preživetjem. Pri bolnikih z napredovalim rakom prostate in zarodno mutacijo v genih *BRCA* ali drugih genih, ki sodelujejo pri popravljanju napak v DNA, imamo vse več dokazov o dobiti zdravljenja z zaviralci PARP in s kemoterapevtiki na bazi platine. Prav zato je genetsko testiranje za zarodne mutacije tako pomembno pri obravnavi bolnikov z rakom prostate.

Kot velja za nekatere druge solidne tumorje, je tudi pri rakah prostate podatek o morebitni mikrosatelitni nestabilnosti tumorja (značilni za sindrom Lynch) pomemben zaradi možnega odgovora na zaviralce receptorjev PD-1 (angl. *programmed cell death protein 1*).

### Poligensko dedovanje in vloga polimorfizmov posameznih nukleotidov

Zadnja leta so velike pozornosti deležne raziskave dednih dejavnikov, ki so povezani z nizko penetranco za razvoj določene bolezni. Tudi rak prostate naj bi bil v nekaterih primerih povezan s poligenskim dedovanjem različnih polimorfizmov posameznih nukleotidov (angl. *single-nucleotide polymorphism*, SNP), ki so vsak zase dokazano povezani z blago povečano ogroženostjo za raka prostate, ob dedovanju več nizko penetrantnih SNP pa se lahko ogroženost za raka prostate pomembno poveča. Za posameznika ima sicer večji pomen dedovanje visoko penetrantne mutacij v zgoraj omenjenih genih (npr. *BRCA2*). Po drugi strani pa je na populacijskem nivoju večji delež rakov prostate povezan z dedovanjem kombinacije nizko penetrantnih SNP. Delež rakov prostate, ki jih pripisujemo SNP, naj bi bil okoli 33 %. Genomske asociacijske raziskave (angl. *genome-wide association study*, GWAS) so do sedaj razkrile že več kot 100 SNP, ki lahko kumulativno prispevajo k pomembno večji ogroženosti za raka prostate. Testiranje za nabor ogrožajočih SNP omogoča oceno ogroženosti ob izračunu t. i. PRS (angl. *polygenic risk score*). V klinični praksi tovrstno testiranje in izračun PRS za raka prostate še ni na voljo (6).



## Presejanje

Priporočila za presejanje visoko ogroženih za raka prostate (npr. nosilcev okvar na genih *BRCA1/2*) še vedno ostajajo na ravni konsenza strokovnjakov. Zaenkrat še nimamo dokazov, da priporočeno presejanje zmanjšuje umrljivost zaradi tega raka.

## Etični in psihološki vidik

Za posameznike, ki so nosilci genetskih okvar in vedo za visoko ogroženost za določene rake, je ta informacija lahko veliko breme. To spoznanje lahko spremljajo čustvene stiske, depresija ali jeza. Prav zato je zelo pomembna možnost obravnave testiranih pri kliničnem psihologu ali psihiatru v sklopu multidisciplinarnih obravnave.

Za genetsko testiranje se vsak posameznik odloča samostojno in svobodno. Morebitna odklonitev testiranja je pravica posameznika in ne sme v ničemer vplivati na obravnavo bolnika.

Vsi podatki o rezultatu genetskega testiranja so tajni, osebe pa zavezano k molččnosti v skladu z zakonom. Prav tako podatkov o testiranju in izvidu testiranja nima od testirancev nihče pravice zahtevati, niti jih niso dolžni komur koli posredovati.

## Literatura

1. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak [internet]. Epidemiologija in register raka. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2019 [citirano 2019 Oct 10]. Dosegljivo na: [www.slora.si](http://www.slora.si)
2. Pilarski R. The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019; 39: 79–86.
3. Cheng HH, Sokolova AO, Schaeffer EM, et al. Germline and somatic mutations in prostate cancer for the clinician. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 May 1;17(5):515-521. doi: 10.6004/jnccn.2019.7307.
4. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 3. 2019 [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2019 [citirano 2019 Oct 10].

5. Zhen JT, Syed J, Nguyen KA, et al. Genetic testing for hereditary prostate cancer: current status and limitations. *Cancer*. 2018; 124: 3105–17.
6. Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet*. 2014; 46: 1103–9.

# Slikovne preiskave pri raku prostate

Andrej Vogrin, dr. med., Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

---

## Povzetek

Za oceno karcinoma v prostati in lokalno zamejitev se uporablja multiparametrična magnetnoresonančna preiskava oz. MR-preiskava, standardizirana po sistemu PI-RADS 2.1 (angl. *Prostate Imaging Reporting and Data System*). Za opredelitev kategorije PI-RADS 2.1 se uporabljajo  $T_2$ -obtežene sekvence, difuzijsko obtežene sekvence ter dinamično kontrastno ojačane slike. Magnetnoresonančna preiskava je primerna za odkrivanje pomembnih malignomov, lokalizacijo sprememb za biopsijo in zamejitev bolezni.

Karcinom prostate zaradi multifokalnosti in biološke raznovrstnosti ter pojavnosti predstavlja velik izziv v medicinskem in družbeno-ekonomskem smislu. V 80. letih prejšnjega stoletja je diagnostika karcinoma prostate temeljila na rektalnem pregledu, transrektalni biopsiji prostate (TRUZ) ter slepi biopsiji prostate. TRUZ nudi anatomsko oceno prostate, zamejitev od okolnih struktur ter orientacijsko volumetrijo prostate. Ocena karcinoma je nezanesljiva, tudi uporaba multiparametrične UZ-preiskave z elastografijo in uporabo ultrazvočnega kontrastnega sredstva ni bistveno izboljšala diagnostične vrednosti UZ-preiskave. TRUZ ostaja sicer odlično orodje za UZ-vodeno biopsijo prostate.

Pogoste negativne biopsije prostate, dileme pri zdravljenju nizko rizičnih karcinoma prostate ter pomanjkanje orodij za zamejitev obsega bolezni so spodbudile urologe k iskanju novih diagnostičnih metod, ki bi vodile bolj individualno diagnostiko in zdravljenje bolnikov s karcinomom prostate. Magnetna resonanca je bila pravi odgovor na zgoraj navedene dileme, saj se je v zadnjem desetletju razvila iz butične preiskave za ozek akademski krog v splošno sprejeto diagnostično slikovno metodo, ki so jo sprejeli kliniki in bolniki ter je našla svojo mesto tudi v smernicah.

Multiparametrična magnetnoresonančna (mpMR) preiskava prostate, še posebej standardizirana po protokolu PI-RADS 2.1 (angl. *Prostate Imaging Reporting*

*and Data System*), omogoča topografsko opredelitev fokusov karcinoma v prostati in opredelitev lokalne ter regionalne prizadetosti. Na podlagi MR-preiskav se lahko izognemo nepotrebnim biopsijam, na voljo so nam nove možnosti zdravljenja (aktivno opazovanje), bolj natančno načrtovanje biopsij ter ne nazadnje tudi možnost fokalnega zdravljenja.

Zaradi zagotavljanja kakovosti same MR-preiskave in standardizacije izvidov je bila leta 2014 uvedena prenovljena klasifikacija PI-RADS 2.1. Klasifikacija naj bi izboljšala odkrivanje, lokalizacijo, zamejitev bolezni ter opredelila verjetnost eventualnega karcinoma prostate pri bolnikih, ki še niso imeli predhodne biopsije, oz. za opredelitev eventualnih dodatnih fokusov pri že potrjenem karcinomu prostate.

Klasifikacija PI-RADS 2.1 je razdeljena v petstopenjsko lestvico. Za razvrstitev v lestvico se uporabljajo  $T_2$ -obtežene sekvence, DWI (difuzijsko obtežena slikanje, angl. *diffusion-weighted imaging*) ter dinamično kontrastno  $T_1$ -obtežena sekvenca. Dominanta sekvenca za oceno sprememb v prehodni coni je  $T_2$ -obtežena sekvenca, v periferni coni pa DWI sekvenca. Kontrastno ojačana sekvenca ima manjšo vlogo pri opredelitvi, pomembna je pri klasifikaciji neopredeljenih lezij PI-RADS 3.

PI-RADS opredeli tehnične pogoje MR-preiskave, poenoti terminologijo in standardizira radiološki izvid ter izboljša komunikacijo s kliniki.

MR-preiskava je poleg opredelitve patologije v sami prostati pomembna tudi za oceno ekstrakapsularne invazije oz. preraščanja v sosednje strukture, oceno bezgavk v mali medenici ter eventualne dodatne patologije v mali medenici. Klasifikacija PI-RADS 2.1 se ne uporablja pri ugotavljanju lokalnega recidiva po radioterapiji ali radikalni prostatektomiji.

Diagnoza karcinoma prostate je še vedno patohistološka, vendar je MR-preiskava lahko odlično orodje pri ciljni biopsiji eventualnih dodatnih sumljivih fokusov (ciljana MR-vodena biopsija). Poznamo tri metode ciljne MR-vodene biopsije, in sicer kognitivno fuzijo, kjer na podlagi MR-izvida ciljano naredimo TRUZ (transrektalni ultrazvok) z biopsijo, UZ-fuzija, kjer poskušamo na UZ-aparatu sinhronizirati UZ in predhodno opravljeno MR-preiskavo, ter dejansko MR-vodeno ciljano biopsijo v samem MR-aparatu.

## Literatura

1. Franiel T, Röthke M. Prostatadiagnostik nach PI-RADS 2.0. Der Radiologe 2017; 57: 665–78.
2. Schoots IG, Padhani AR. Personalizing prostate cancer diagnosis with multivariate risk prediction tools: how should prostate MRI be incorporated? World J Urol. 2019 [v tisku].
3. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Hider MA, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. Eur Urol. 2019; 76: 340–51.
4. Professionals S-O. EAU Guidelines: Prostate Cancer [internet]. Uroweb. [citirano 2019 Oct 30]. Dosegljivo na: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
5. Vilanova JC, Catalá V, Algaba F, et al. Atlas of Multiparametric Prostate MRI. Springer International Publishing; 2018. p. 53–73.

## Multidisciplinaren pristop k zdravljenju raka prostate

Dr. Breda Škrbinc, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

---

### Uvod

Rak prostate je pri moških najpogostejša vrsta raka, v Sloveniji ga odkrijemo pri dobrih 20 % vseh moških, ki letno zbolijo za rakom. Po zadnjih podatkih Registra raka Republike Slovenije je imelo v letu 2016 preko 90 % bolnikov z novo odkritim rakom prostate lokalno omejeno ali lokalno razširjeno obliko bolezni, nekaj več kot 7 % pa jih je imelo že primarno razsejano bolezen. Pristop k zdravljenju lokalizirane bolezni je radikalen, namen pa ozdravitev bolezni, v zdravljenju neobvladane lokoregionalno razširjene ter razsejane bolezni pa stremimo k čim daljšemu preživetju in hkrati k ohranjanju čim boljše kakovosti življenja bolnikov z neozdravljivo boleznijo, saj takšna diagnoza za bolnika pomeni praviloma doživljenjsko zdravljenje.

### Osnovna vodila v zdravljenju raka prostate

Rak prostate je biološko izrazito raznolika bolezen. Že na podlagi osnovne klinične in patohistološke diagnostike imamo na voljo napovedne dejavnike poteka bolezni, ki vključujejo klinični stadij bolezni, serumsko vrednost za prostato specifičnega antigena (PSA) in njene izpeljanke ter patohistološki izvid igelne biopsije prostate. Bolnike s pomočjo teh dejavnikov razdelimo v 6 prognostičnih podskupin, ki kažejo stopnjo tveganja za lokalno napredovalo oz. metastatsko bolezen in tako usmerjajo intenzivnost nadaljnje diagnostike in tudi zdravljenja.

Številni bolniki z nizko rizičnim lokalno omejenim rakom prostate specifičnega zdravljenja nikoli ne potrebujejo, ker jih indolentna neagresivna vrsta raka življenjsko ne bo ogrozila, niti se ne bo razvila klinična simptomatika, zaradi katere bi tak bolnik potreboval zdravljenje. Po drugi strani pa se pri bolnikih z bolj agresivno vrsto bolezni le ta po primarnem radikalnem zdravljenju lahko ponovi kot lokalni recidiv ali kot razsejana bolezen oz. je razsejana bolezen lahko ugotovljena že ob diagnozi raka prostate.

Raznolikosti bolezni seveda sledijo tudi postopki zdravljenja, pri čemer smo v zadnjih letih na področju raka prostate priča pospešenemu razvoju novih metod diagnostike in zdravljenja. V kirurgiji in radioterapiji prednjačijo vse bolj natančne tehnike zdravljenja, ki bolnikom zagotavljajo boljše izide in manj neželenih učinkov zdravljenja. Na področju sistemskega zdravljenja raka prostate je na voljo vse več novih, zelo močnih zaviralcev učinkov androgenov, citostatike iz skupine taksanov učinkovito uporabljamo v zgodnejših, hormonsko občutljivih fazah razširjene bolezni, v zdravljenje napredovale razsejane bolezni postopoma vključujemo tudi tarčna in imunska zdravila. Na voljo so nove metode zdravljenja z radiofarmaki, ki omogočajo usmerjeno in precizno obsevanje zasevkov raka prostate brez pomembnejših iradiacijskih poškodb okolnih tkiv.

Z novimi postopki zdravljenja, z intenziviranjem sistemskega zdravljenja v zgodnejših fazah razširjene bolezni pa tudi z bolj radikalnim pristopom k zdravljenju manjšega obsega že razsejane bolezni dosegamo precej daljša preživetja bolnikov z napredovalim rakom prostate, kot je to omogočala era klasičnega antiandrogenega zdravljenja, hkrati pa bolnikom omogočamo tudi boljše kakovost življenja z boleznijo in vse bolj odmikamo obdobje težje obvladljive simptomatske faze bolezni proti zadnjemu obdobju njihovega življenja. Individualen načrt zdravljenja posamičnega bolnika pa ne določajo le elementi bolezni in razpoložljive metode zdravljenja, pač pa so v tem odločanju precej bolj pomembne značilnosti samega bolnika z vsemi njegovimi osebnostnimi lastnostmi, navadami, željami, pričakovanji in zmožnostmi, predvsem pa je za optimalen načrt zdravljenja bolnika z rakom prostate pomembno upoštevati bolnikova spremljajoča obolenja.

Glede na vse navedeno postaja celostno zdravljenje bolnikov z rakom prostate vse bolj intenzivno, kompleksno in razvejano, obenem pa tudi vedno bolj individualizirano. Tak način zdravljenja vsekakor zahteva nenehno sodelovanje strokovnjakov več specialističnih področij, govorimo o multidisciplinarnem pristopu k zdravljenju bolnikov z rakom prostate, ki je ključ dobrega obvladovanja bolezni skozi vsa obdobja njenega poteka.

### **Multidisciplinarna obravnava bolnikov z rakom prostate v Sloveniji**

Osnovno diagnostiko raka prostate praviloma vodi specialist urolog, h kateremu je bolnik s sumom na raka prostate neposredno napoten, v nadaljevanju pa je v Sloveniji za velik delež bolnikov načrt zdravljenja tako

lokalizirane kot razširjene metastatske bolezni oblikovan konziliarno na sestanku multidisciplinarnega tima za obravnavo uroloških rakov (MDT). Jedro MDT tvorijo specialist urolog, onkolog radioterapevt, internist onkolog in specialist radiolog, torej specialisti, ki so običajno neposredno udeleženi v diagnostiki in zdravljenju bolnikov z rakom prostate. Občasno in po potrebi se sestanku tima pridružijo tudi strokovnjaki drugih specialnosti, hkrati pa se delo MDT za zdravljenje raka prostate prepleta tudi z dejavnostmi drugih multidisciplinarnih timov.

Pri bolnikih z družinsko obremenitvijo z določenimi vrstami raka (rak dojke, jajčnikov, prostate) in pri bolnikih z izhodiščno visoko rizičnim rakom prostate ter s histološko sliko duktalnega ali intraduktalnega karcinoma je glede na visoko verjetnost dednega raka prostate po mednarodnih priporočilih bolnike priporočljivo napotiti na genetsko svetovanje. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI) takšne bolnike napotimo v ambulanto za genetsko svetovanje, ki je organizirana v okviru strokovnih služb OI.

Ker so pri bolnikih z razsejanim rakom prostate najpogostejši zasevki v kosteh, se posledično lahko razvijejo tako imenovani skeletni dogodki, kamor štejemo skeletno bolečino, utesnitev spinalnega kanala in patološke zlome. Problematiko skeletnih dogodkov obravnava travmatološko-radiološko-onkološki tim, ki pri bolnikih s skeletnimi zasevki prvenstveno presoja, ali potrebujejo interventen travmatološki poseg.

Pri bolnikih, ki so dolgotrajno zdravljeni z androgeno blokado kot temeljno metodo sistemskega zdravljenja raka prostate, se postopoma lahko razvije osteoporoza z vsemi posledicami, zaradi česar je v zdravljenju teh bolnikov neredko potrebno sodelovanje s specialisti endokrinologiji. Pogosta posledica dolgotrajnega sistemskega zdravljenja bolnikov z rakom prostate je zlasti ob nepravilni prehrani in pomanjkanju telesne vadbe tudi sarkopenija, ki končno lahko privede do hujših težav pokretnosti, zato v obravnavo bolnikov z rakom prostate na OI vedno pogosteje vključujemo tim strokovnjakov s področja klinične prehrane, ki bolnike spodbuja k primerni prehrani, prilagojeni njihovim individualnim potrebam, jim svetuje tudi glede primerne fizične vadbe in jim občasno predpiše dodatna prehranska dopolnila.

Glede na dejstvo, da dolgotrajno sistemsko zdravljenje povečuje tveganje bolnikov z rakom prostate tudi za srčno-žilna obolenja in sladkorno bolezen tipa 2, ob tem da večina bolnikov v zdravljenje raka prostate vstopa s spremljajočimi

kroničnimi obolenji, ki prav tako zahtevajo ustrezno dolgoročno zdravljenje, je za optimalen celosten izid zdravljenja teh bolnikov pomembno stalno dobro sodelovanje lečečih onkologov in specialistov, ki bolnika zdravijo zaradi spremljajočih obolenj.

Za bolnike z rakom prostate in za njihove svojce lahko predstavlja soočanje z boleznijo, zlasti pa problematika postopno napredujoče razsejane bolezni, neobvladljivo osebno stisko, ki bistveno vpliva na potek in uspeh zdravljenja, predvsem pa na kakovost njihovega življenja. Tem bolnikom svetujemo posvet v psihoonkološki enoti OI, ki bolnikom in njihovim svojcem omogoča tako individualno obravnavo kot pomoč v okviru skupinskih delavnic in skupin za samopomoč.

S postopnim napredovanjem metastatske bolezni, kljub vedno boljšim metodam zdravljenja, v določenem trenutku nastopi obdobje bolezni, ko so možnosti specifičnega zdravljenja izčrpane in je treba uvesti paliativno zdravljenje. Ker posamezni bolniki potrebujejo precej kompleksno paliativno zdravljenje, takšni bolniki potrebujejo pomoč paliativnega tima, ki vključuje specialiste paliativne medicine, anesteziologe, psihologe, socialne delavce, fizioterapevte, prehranske strokovnjake in druge specialiste, praviloma pa tudi bolnikovega izbranega osebnega zdravnika. Celoten paliativni tim sodeluje pri lajšanju bolnikove konkretne simptomatike in nudi podporo svojcem ter si tako prizadeva bolniku omogočiti čim kakovostnejše življenje tudi v zaključni, terminalni fazi njegove bolezni.

## Zaključek

Rak prostate je znanstveno in klinično vedno bolje raziskana bolezen, kar postopoma razkriva njeno precejšnjo raznolikost in tudi individualno pogojenost, hkrati pa ponuja vedno nove možnosti boljšega in dolgotrajnejšega zdravljenja bolnikov z rakom prostate. Ker je zdravljenje lokalno omejeno, kot tudi napredovale, metastatske bolezni večplastno in zahteva sodelovanje strokovnjakov številnih medicinskih strok, je za optimalne rezultate zdravljenja nujen multidisciplinaren pristop k zdravljenju. Multidisciplinarno zdravljenje raka prostate in raka na sploh je v Sloveniji že zelo dobro uveljavljen princip zdravljenja bolnikov z rakom, saj ima korenine že v ustanovitvi OI pred več kot 80 leti.

## Literatura

1. Rak v Sloveniji 2016. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2019.
2. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer (Version 2.2019) [internet]. NCCN; 2019 [citirano 2019 Nov 12]. Dosegljivo na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
3. Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol.* 2018; 73: 178–211.
4. McNamara M, Sweeney C, Antonarakis ES, et al. The evolving landscape of metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a critical review of the evidence for adding docetaxel or abiraterone to androgen deprivation. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018; 21: 306–318.

# Obravnava raka prostate – pogled urologa

Doc. dr. Tomaž Smrkolj, dr. med., Klinični oddelek za urologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

---

## Povzetek

Rak prostate je v Sloveniji na prvem mestu po pogostosti med vsemi raki pri moških. Namen prispevka je obravnava modernih spoznanj in usmeritev pri diagnostiki in urološkem kirurškem zdravljenju raka prostate. Opisani so epidemiologija, etiologija, diagnostika in kirurško zdravljenje raka prostate.

## Epidemiologija in etiologija

Rak prostate je v svetu drugi najpogostejše odkrit rak pri moških, medtem ko je v Sloveniji na prvem mestu z 20,8-% deležem vseh primerov novoodkritega raka pri moških v letu 2016 (1, 2). Incidenca raka prostate se povečuje s starostjo, poznane so tudi nekatere genetske povezave, kjer se rak prostate pojavlja v družinah. Raziskujejo tudi vpliv drugih telesnih dejavnikov (metabolni sindrom, sladkorna bolezen, debelost), okoljskih dejavnikov (nočno delo, izpostavljenost kadmiju, kajenje tobaka) in prehrane (alkoholne pijače, mlečni izdelki, ocvrta hrana) (3).

## Diagnostika

Rak prostate v začetnih stadijih redko povzroča specifične simptome. Retenca urina, hematurija, hidronefroza z ledvično insuficienco zaradi zapore sečevodov, bolečine v kosteh zaradi zasevkov in anemija so značilni za lokalno napredovali in metastatski rak prostate. Z uvedbo tumorskega označevalca za prostato specifičnega antigena (PSA) v začetku 90. let prejšnjega stoletja je prišlo do izrazitega premika stadija novoodkritega raka prostate k nižjim, kar je omogočilo razvoj lokalnega zdravljenja z namenom ozdravitve (4, 5).

Po trenutno veljavnih smernicah Evropskega urološkega združenja (angl. *European Association of Urology*, EAU) sta še vedno prvi metodi za postavitev su-

ma na raka prostate digitorektalni pregled ter meritev PSA v serumu (3). Tipne nepravilnosti (čvrst vložek ali asimetrija lobusov) pri digitorektalnem pregledu so absolutna indikacija za biopsijo ne glede na PSA (6). Povišana vrednost PSA je prav tako indikacija za biopsijo prostate ne glede na izvid digitorektalnega pregleda, pri čemer se moramo zavedati, da je PSA označevalec, specifičen za organ (prostato) in ne za bolezen (rak prostate). Tako je vrednost PSA lahko povišana tudi pri vnetju ali benignem povečanju prostate, kar otežuje klinično odločanje (6). Verjetnost za raka prostate se zvišuje zvezno z zviševanjem vrednosti PSA. Tako je možnost, da ima bolnik z vrednostjo PSA med 0,0 in 0,5 ng/ml raka prostate, 6,6 %, pri vrednosti PSA med 3,1 in 4,0 pa 26,9 %, vendar pa je verjetnost za klinično pomembni rak prostate v tem intervalu PSA samo 6,7 % (7).

Tako se postavi vprašanje, pri katerih bolnikih je odkrivanje nesimptomatskega raka prostate sploh smiselno. Pretežno je rak prostate počasi napredujoča bolezen. Od začetnega lokaliziranega stadija do metastatske bolezni preteče neredko več kot 10 let. Klinično pomemben rak prostate je tisti rak, ki bo v pričakovani življenjski dobi bolnika povzročil pomembne zdravstvene težave ali smrt bolnika. Priporočila EAU so se tako odmaknila od navajanja zgornje starostne meje, pod katero je diagnostika in kurativno zdravljenje smiselno, in vse bolj poudarjajo individualizirano oceno bolnikovega splošnega stanja in pričakovane življenjske dobe ter promovirajo dejstvo, da odkrivanje raka prostate ne sme samodejno pomeniti tudi aktivnega zdravljenja pri posameznikih, ki od zdravljenja ne bodo imeli koristi (3).

Trenutno veljavne smernice EAU priporočajo zgodnje odkrivanje in presejanje pri dobro obveščeni moških, ki imajo pričakovano življenjsko dobo vsaj 10–15 let. Merjenje PSA naj bi pričeli pri moških, starejših od 50 let, v splošni populaciji ter nad 45 let pri moških z anamnezo raka prostate v družini in pri moških črne rase. Glede na izhodiščno vrednost PSA je potrebno spremljanje na 2 leti, če je PSA > 1 ng/ml, pri moških, starih nad 40 let, oz. če je PSA > 2 ng/ml, pri moških, starih nad 60 let. Če je PSA nižji od teh vrednosti, je priporočljiv interval kontrole vrednosti PSA 8 let (3).

Zaradi nespecifičnosti merjenja vrednosti PSA pri diagnostiki raka prostate imamo na voljo več dodatnih kazalcev, ki jih izračunamo na osnovi vrednosti PSA, kot so gostota PSA, dinamika rasti PSA, podvojitveni čas ter razmerje med prostim in skupnim PSA, ki pa k vprašanju »Ali gre pri bolniku za raka

prostate?« ne dodajo dovolj informacij in so klinično redkeje v uporabi (3). Se pa vse bolj uporabljajo drugi tumorski označevalci, ki ne temeljijo na PSA. V prejšnjem desetletju so pričeli z uporabo urinskega testa PCA3, njegov naslednik pa je urinski test SelectMDX, ki na osnovi prisotnosti mRNA za HOCX in DLX1 napove verjetnost za prisotnost raka prostate in verjetnost, da je ta rak klinično pomemben (8, 9). Test SelectMDX je dostopen tudi v Sloveniji, vendar stroški njegove uporabe še niso pokriti s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

Ob sumu na raka prostate naredimo potrditveno biopsijo s transrektalno ali transperinealno metodo, ki sta po uspešnosti medsebojno primerljivi, vendar je za transperinealno metodo potrebna splošna anestezija, zaradi česar v Sloveniji te diagnostične metode praktično ne izvajamo (10). Za zmanjšanje števila negativnih (nepotrebnih) biopsij pri moških z vrednostjo PSA med 2 in 10 ng/ml smernice EAU priporočajo uporabo nomogramov, slikovne diagnostike ali dodatnih serumskih oz. urinskih testov (3).

Transrektalna ultrazvočna (UZ) preiskava je premalo občutljiva, da bi samo na osnovi UZ-videza prostate ugotavljali prisotnost raka, zato se je v zadnjih 5 letih močno povečala uporaba multiparametričnega magnetnoresonančnega slikanja prostate (angl. *multiparametric magnetic resonance imaging*, mpMRI), ki združuje T2 obtežene sekvence vsaj še z eno izmed metod funkcionalnega slikanja (DWI (angl. *diffusion-weighted imaging*), spektroskopija). Na osnovi mpMRI radiolog razvrsti lezije v prostati v enega izmed 5 razredov po sistemu PI-RADS (11). Razredi PI-RADS 3 do 5 pomenijo dovolj veliko tveganje za klinično pomemben rak prostate, da je smiselna ciljana biopsija teh sprememb. V letu 2019 je bilo v smernice EAU dodano priporočilo, da se slikanje z mpMRI opravi pred prvo ali ponovljeno biopsijo prostate pri bolnikih, ki so imeli postavljen sum na raka prostate z digitorektalnim pregledom in/ali določitev vrednosti PSA. Če so na mpMRI vidne spremembe PI-RADS 3 ali več, je indicirana biopsija, sicer pa zgolj, če je klinični sum res visok po pogovoru z bolnikom (3). Na ta način se bistveno zniža število sistematskih biopsij pri moških, ki nimajo raka, in zelo verjetno se bo način diagnostike v bližnji prihodnosti zaradi uporabe mpMRI v kombinaciji z urinskimi ali serumskimi markerji še dodatno spremenil, kar bo še dodatno zmanjšalo število biopsij prostate z negativnim rezultatom.

Ob sumu na lokalno napredovalo ali metastatsko bolezen so na mestu dodatne slikovne preiskave, in sicer računalniška tomografija trebuha in prsnega koša, PET-CT (angl. *positron emission tomography – computed tomography*) celega telesa

z F18 holinom ali PSMA (angl. *prostate-specific membrane antigen*) ter scintigrafija skeleta.

## Zdravljenje

Zdravljenje raka prostate individualno prilagodimo bolnikovemu splošnemu stanju, željam, pričakovani življenjski dobi in izvidom preiskav, ki smo jih uporabili med diagnostičnim postopkom.

Pri aktivnem opazovanju, pri katerem z lokalnim zdravljenjem, ki ga bomo kasneje izvedli z namenom ozdravitve, čakamo ter spremljamo gibanje PSA ter ponavljamo biopsijo prostate in mpMRI. Primerno je za bolnika, katerega pričakovana življenjska doba je nad 10 let in ima nizkorizičen rak prostate. Nadzorovano čakanje pa pride v poštev pri bolnikih s krajšo življenjsko dobo ne glede na stadij raka prostate, kjer z zdravljenjem odlašamo z namenom odlaganja stranskih učinkov zdravljenja, ki je v končni fazi paliativno in ne ozdravitveno. Cilj je v obeh primerih ohranjanje oziroma podaljševanje kakovosti življenja (12).

Pri zdravljenju z namenom ozdravitve sta na voljo kirurško zdravljenje in zdravljenje z obsevanjem, medtem ko veljajo krioterapija, visoko intenzitetni fokusirani ultrazvok (angl. *high-intensity focused ultrasound*, HIFU) ter fokalna terapija še vedno za eksperimentalne in naj bi se po priporočilih izvajale zgolj v sklopu kliničnih raziskav (3).

Pri kirurškem zdravljenju z namenom ozdravitve naredimo radikalno prostatektomijo, pri kateri odstranimo prostato s semenskimi mešički ter regionalne bezgavke v obturatorni jami in ob zunanem ter notranjem iliakalnem žilju. Odstranitev bezgavk sicer ne vpliva na preživetje, poda pa dodatne informacije pri ugotavljanju razširitve bolezni (13). Odstranitev bezgavk je indicirana, kadar je z nomogramom izračunana verjetnost zajetosti bezgavk nad 5 % (14).

Najpomembnejši rezultati kirurškega zdravljenja so onkološki rezultat (prisotnost pozitivnih kirurških robov), stopnja urinske (in)kontinence ter stopnja erektilne disfunkcije. Več raziskav je primerjalo te rezultate med možnimi kirurškimi metodami (odprta, robotska in laparoskopska operacija), vendar jasne prednosti v katerem koli zgoraj omenjenem rezultatu nima nobena metoda. Zagotovo pa sta v prednosti laparoskopski in robotski način odstranitve pros-

tate v luči manjše izgube krvi in posledično manj transfuzij, krajše hospitalizacije, manjših pooperativnih bolečin ter boljšega kozmetičnega rezultata (3, 15).

## Zaključek

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških. Smisel uvajanja novih metod diagnostike je identifikacija klinično pomembne bolezni pri bolnikih, ki bodo od zdravljenja imeli izboljšano kakovost življenja in podaljšano preživetje. Rezultati raziskav uspehov zdravljenja z manj invazivnimi metodami bodo verjetno v nabor kirurškega in obsevalnega zdravljenja dodali še kakšno novo metodo.

## Literatura

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136 (5): E359–86.
2. Rak v Sloveniji 2016. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2019. p. 104.
3. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SI-OG Guidelines on Prostate Cancer 2018. European Association of Urology Guidelines 2018 Ed. Arnhem: European Association of Urology Guidelines Office; 2018.
4. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987; 317 (15): 909–16.
5. Bernstein LH, Rudolph RA, Pinto MM, et al. Medically significant concentrations of prostate-specific antigen in serum assessed. *Clin Chem*. 1990; 36 (3): 515–8.
6. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007; 70 (6): 1117–20.
7. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004; 350 (22): 2239–46.
8. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*. 2008; 179 (4): 1587–92.
9. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, et al. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur Urol*. 2016; 70 (5): 740–8.
10. Xue J, Qin Z, Cai H, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (14): 23322–36.
11. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016; 69 (1): 16–40.
12. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2015; 25 (3): 232–7.
13. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2017; 72 (1): 84–109.
14. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*. 2012; 61 (3): 480–7.
15. Ilic D, Evans SM, Allan CA, et al. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 9: CD009625.



# Kirurško zdravljenje raka prostate

Prim. mag. Marko Zupančič, dr. med., Oddelek za urologijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec

---

## Povzetek

Kirurško zdravljenje predstavlja eno od oblik aktivnega zdravljenja raka prostate in pomeni izvedbo radikalne prostatektomije. Cilj operacije, ne glede na pristop oz. kirurško tehniko, je odstranitev tumorja prostate, z največjo mogočo mero ohranitve urinske kontinence in spolne funkcije. Razen vodilne vloge pri zdravljenju lokalizirano omejene bolezni radikalna prostatektomija v zadnjih letih pridobiva tudi pomembno mesto v multimodalnem zdravljenju lokalno napredovalega in oligometastatskega raka prostate.

## Uvod

Kirurško zdravljenje raka prostate predstavlja eno od oblik aktivnega zdravljenja raka prostate in pomeni izvedbo radikalne prostatektomije (RP). Gre za kirurško odstranitev celotne prostate z nepoškodovano kapsulo ter semenskih mešičkov in formiranje uretro-vezikalne anastomoze. Cilj RP, ne glede na pristop oz. kirurško tehniko, je odstranitev tumorja prostate, z največjo mogočo mero ohranitve urinske kontinence in spolne funkcije.

Od prvega opisa leta 1905 je RP dobro stoletje igrala glavno vlogo pri zdravljenju lokaliziranega raka prostate, v zadnjih letih pa se vse pogosteje uporablja tudi kot sestavni del multimodalnega zdravljenja lokalno napredovale, celo oligometastatske bolezni.

RP lahko izvajamo s klasično, laparoskopsko in robotsko asistirano laparoskopsko kirurško tehniko. Klasična zajema dva možna pristopa, perinealni in retropubični. Prednost prvega pristopa se kaže v manjši perioperativni izgubi krvi in minimalni pooperativni bolečini, a razvoj te tehnike ni sledil razvoju retropubične tehnike, še posebej na področju ohranitve živčno-žilnega kompleksa, odgovornega za erektilno funkcijo. Navedeno in še sočasna možnost limfadenektomije med posegom sta v zadnjih 30 letih uvrstila retropubični pristop (RRP) na vodilno mesto pri klasični RP. Sodoben razvoj minimalno

invazivnih operativnih tehnik v kirurgiji je tudi v primeru RP prinesel laparoskopsko (LRP) in robotsko asistirano (RARP) operacijo. Obe metodi sta bolnikom po RP prinesli splošne prednosti minimalno invazivne kirurgije, zato med njima v načelu ni bistvenih razlik. Strokovno gledano tudi še vedno velja, da so onkološki in funkcionalni rezultati RP ne glede na metodo statistično primerljivi in v tem pogledu nobena od njih za bolnika ne pomeni boljši izbor.

## Indikacije za radikalno prostatektomijo

V skladu s smernicami Evropskega urološkega združenja (angl. *European Association of Urology*, EAU), ki jih smiselno uporabljamo tudi v Sloveniji, je RP indicirana pri bolnikih z rakom prostate, ki so v dobrem psihofizičnem stanju in je njihova pričakovana življenjska doba od postavitve bolezni vsaj 10 let. V preteklosti je bila RP metoda izbora pri zdravljenju lokalno omejenega raka prostate, medtem ko se danes vse pogosteje uporablja tudi pri bolnikih z lokalno napredovalo in celo oligometastatsko boleznijo. Indikacija temelji zlasti na oceni kliničnega stadija bolezni, histološke slike tumorja po biopsiji prostate in serumski vrednosti za prostato specifičnega antigena (PSA) pred biopsijo.

Ocena kliničnega stadija raka prostate je odvisna od digitorektalne palpacije prostate, izvida punkcijske biopsije prostate (številno pozitivnih vzorcev, odstotek tkiva, zajetega z rakom v vzorcu, prisotnost raka v kapsuli prostate) ter slikovnih preiskav. Med slednjimi je najkoristnejša multiparametrična magnetna resonanca prostate (angl. *multiparametric magnetic resonance imaging*, mpMRI).

Histološko oceno raka prostate, ki temelji na oceni agresivnosti raka po Gleasonu, je mednarodno združenje uropatologov v kontekstu ocene prognoze zdravljenja z RP leta 2014 razdelilo na 5 prognostičnih skupin (ISUP (angl. *International Society of Urological Pathology*)). Skupina 1 predstavlja rak prostate z oceno po Gleasonu (GS)  $\leq 6$ , skupina 2 GS  $3+4=7$ , skupina 3 GS  $4+3=7$ , skupina 4 GS  $4+4=8$  ali  $3+5=8$  ali  $5+3=8$ , skupina 5 pa GS 9-10.

Na osnovi številnih študij EAU priporoča razdelitev raka prostate glede na verjetnost biokemične ponovitve bolezni po aktivnem zdravljenju. Pri lokalno omejeni bolezni (cT2) govorimo o treh skupinah raka prostate:

1. nizko rizičen (PSA  $< 10$  ng/ml, GS  $< 7$  (ISUP grade 1), cT1-2a),
2. srednje rizičen (PSA  $10-20$  ng/ml ali GS 7 (ISUP grade 2/3) ali cT2b,

3. visoko rizičen (PSA > 20 ng/ml ali GS > 7 (ISUP grade 4/5) ali cT2c. Lokalno napredovali rak prostate (cT3-4 ali cN+) ne glede na serumsko vrednost PSA ali oceno GS oz. ISUP sodi v skupino z visokim tveganjem za bioke-mično ponovitev.

#### *Radikalna prostatektomija pri nizko rizičnem lokalno omejenem raku prostate*

Kljub dejstvu, da strokovno gledano RP ni zdravljenje izbora pri bolnikih z nizko rizičnim rakom prostate, se vendarle izvaja. Večinoma je to posledica bolnikovega zavračanja metode aktivnega spremljanja, pa tudi psihološkega bremena pri bolnikih, ki so nekaj časa že obravnavani po protokolu za aktivno spremljanje, kar pa jim povzroča pretirano skrb in nelagodje. Smiselno jim je ponuditi tako imenovano operacijo »nerve-sparing«, torej uporabo tehnike za poskus ohranitve živčno-žilnih snopov, ki so odgovorni za funkcijo erekcije pe-nisa. Sočasna pelvična limfadenektomija ni potrebna.

#### *Radikalna prostatektomija pri srednje rizičnem lokalno omejenem raku prostate*

Za večino bolnikov s srednje rizičnim rakom prostate je RP priporočena oblika zdravljenja, redki bolniki v tej skupini so primerni za aktivno spremljanje. Večinoma je varno uporabiti tudi tehniko »nerve-sparing«. Pelvična limfade-nektomija je smiselna, kadar je na osnovi ustrezne ocene verjetnost pozitivnih bezgavk > 5 %.

#### *Radikalna prostatektomija pri visoko rizičnem lokalno omejenem raku prostate*

Pri bolnikih z visoko rizičnim rakom prostate in lokalno omejeno boleznijo je RP v veliki večini primerna metoda zdravljenja. Potrebna je previdnost pri uporabi tehnike »nerve-sparing«. Verjetnost pozitivnih bezgavk v tej skupini bolnikov se giblje do 40 %, zato je razširjena pelvična limfadenektomija pri teh bolnikih vedno sestavni del operacije. RP pri bolnikih iz te skupine pogosto pomeni začetek multimodalnega zdravljenja bolezni.

#### *Radikalna prostatektomija pri lokalno napredovalem raku prostate*

V zadnjih 10 letih RP kot del multimodalnega zdravljenja vse več izvajamo tudi pri bolnikih z lokalno napredovanim rakom prostate, tudi pri klinično ugotovljenih zasevkih v regionalnih bezgavkah. Uporaba tehnike »nerve-sparing« se

ne izvaja, vedno pa je treba narediti še razširjeno pelvično limfadenektomijo. Praviloma je operacija pri takih bolnikih tehnično zelo zahtevna, zato je smiselno, da se izvaja na oddelkih z velikim številom tovrstnih operacij.

#### *Radikalna prostatektomija pri oligometastatskem raku prostate*

Kljub pozitivnemu prispevku citoreduktivne kirurgije pri multimodalnem zdravljenju različnih malignomov vloga RP pri primarno metastatskem raku prostate še ni povsem jasna in je trenutno predmet številnih raziskav. Pri takih bolnikih se RP še vedno izvaja zgolj v okviru kliničnih študij.

#### *Reševalna radikalna prostatektomija*

Reševalno RP lahko uporabimo pri bolnikih z lokalno napredovanim rakom prostate po obsevanju. Taka operacija je zaradi poobsevalno spremenjenih tkiv tehnično zelo zahtevna, pomembno višja pa je tudi možnost intraoperativnih in pooperativnih zapletov. V praksi se izvaja redko.

#### **Zapleti pri radikalni prostatektomiji**

Intraoperativni in perioperativni zapleti pri RP so redki. Med prve sodita hujša krvavitev in poškodba sosednjih organov, najpogosteje perforacija rektuma, med druge pa stenoze vratu mehurja oz. uretro-vezikalne anastomoze, urin-ska sekrecija na mestu uretro-vezikalne anastomoze, limfokela, infekcije, ileus in globoka venska tromboza.

#### **Radikalna prostatektomija in kakovost življenja**

Najpogostejša negativna posledica RP, ki pomembno vpliva na kakovost življenja, je erektilna disfunkcija. Pojavlja se tudi pri bolnikih, pri katerih je bila uporabljena tehnika »nerve-sparing«, celo v 40 %. Druga zelo moteča posledica RP je urinska inkontinenca, ki je zlasti izražena v prvih mesecih po posegu, po 12 mesecih pa ima samo še okoli 2 % operiranih bolnikov hujše težave z uhajanjem seča.

## Naše izkušnje

Na Oddelku za urologijo v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec že dobrih 20 let izvajamo laparoskopsko radikalno prostatektomijo. Prvo s transabdominalnim pristopom (LRP) smo naredili leta 1999, prvo z ekstraperitonealnim (ELRP) pa leta 2004. Izbirno pristopa smo standardizirali leta 2009, tako da LRP izvajamo ob potrebi po pelvični limfadenektomiji, ELRP pa v primerih brez nje. Do konca junija 2019 smo naredili 3.282 tovrstnih operacij (tabela 1), od tega v zadnjih 10 letih 2.465.

Tabela 1. Število radikalnih prostatektomij po operaterjih. ELRP – ekstraperitonealna laparoskopska radikalna prostatektomija, LRP+LIMF – transabdominalna laparoskopska radikalna prostatektomija s pelvično limfadenektomijo.

Operater	Obdobje	ELRP	LRP+LIMF	Vse
1	09.1999 - 06.2019	1.097	299	1.396
2	05.2004 - 06.2019	414	134	548
3	05.1999 - 01.2010	208	184	392
4	12.2000 - 06.2019	260	65	325
5	09.2004 - 12.2016	248	77	325
6	09.2006 - 06.2019	217	67	284
7	08.2017 - 06.2019	12	0	12
<b>Vsi</b>	<b>09.1999 - 06.2019</b>	<b>2.456</b>	<b>826</b>	<b>3.282</b>

## Zaključek

Kirurško zdravljenje predstavlja eno od oblik aktivnega zdravljenja raka prostate in pomeni izvedbo RP. Razen odstranitve raka prostate je pomemben del operacije tudi ohranitev funkcije erekcije penisa in urinske kontinence, zato RP uvrščamo med tehnično najzahtevnejše operativne posege v urologiji.

## Literatura

1. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. J Urol. 1998; 160 (6 Pt 2): 2418–24.
2. Guillonnet B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris experience. J Urol. 2000; 163 (2): 418–22.

3. Coughlin, GD, Yaxley JW, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. Lancet Oncol, 2018; 19: 1051–60.
4. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. Health Technol Assess. 2012; 16: 1–313.
5. Professionals S-O. EAU Guidelines: Prostate Cancer [internet]. Uroweb. [citirano 2019 Oct 9]. Dosegljivo na: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>

# Obsevanje raka prostate

Asist. mag. Janka Čarman, dr. med.

Dr. Borut Kragelj, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

## Povzetek

Bolnike z rakom prostate obsevamo radikalno (z namenom ozdravitve), pooperativno dopolnilno/reševalno (za zmanjšanje tveganja ponovitve bolezni po operaciji/ozdravitve ob naraščanju vrednosti prostatičnega specifičnega antigena) ali paliativno (z namenom lajšanja težav ob napredovali bolezni). Obsevanje raka prostate v primerjavi z radikalno prostatektomijo omogoča primerljivo dolgoročno kontrolo in kakovost življenja. Raziskav, ki bi neposredno primerjale zdravljenje z operacijo in obsevanjem pri raku prostate, ni. Vsak bolnik mora biti seznanjen z možnostmi zdravljenja in zapleti ter imeti aktivno vlogo pri odločitvi o zdravljenju. Dokumentacijo bolnikov z novoodkritim rakom prostate obravnava multidisciplinarni konzilij (urolog, radioterapevt onkolog, internist onkolog).

## Radikalno obsevanje

V Sloveniji smo v obdobju 2016–2018 radikalno obsevali povprečno 166 bolnikov letno. Ob odločitvi za zdravljenje upoštevamo skupino tveganja (lokalni stadij bolezni, seštevek po Gleasonu in višina prostatičnega specifičnega antigena (PSA)), pričakovano življenjsko dobo in željo bolnika.

Za zdravljenje z obsevanjem je pomembna še:

- izraženost bolnikovih težav z uriniranjem (izrazitejše težave – večje tveganje za urinarne zaplete po zdravljenju) in
- spremljajoče bolezni in stanja, ki lahko onemogočajo/otežujejo izvedbo obsevanja (srčni spodbujevalnik, obojestranska kolčna proteza) ali predstavljajo večje tveganje za zaplete po zdravljenju (sladkorna bolezen, antikoagulantno zdravljenje, kronična vnetna bolezen črevesja itd.).

Pri bolnikih s srednjim in visokim tveganjem za napredovanje bolezni obsevanju dodamo hormonsko zdravljenje, običajno v skupnem trajanju od 4–6 mese-

cev do 2 let (odvisno od skupine tveganja in spremljajočih bolezni). Hormonsko zdravljenje izboljša preživetje bolnikov.

## Vrste obsevanja

**I. Zunanje obsevanje (perkutano, teleradioterapija)** – vir sevanja je zunaj telesa (linearni pospeševalnik) (slika 1).

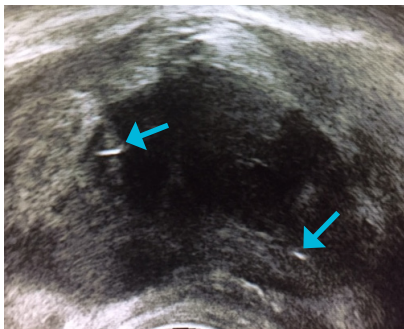


**Slika 1.** Obsevalna naprava, kjer poteka zunanje obsevanje bolnikov z rakom prostate.

Za zagotavljanje natančnosti obsevanja bolnikom v prostato vstavimo markacijska zlata zrna (slika 2). Poseg izvedemo v lokalni anesteziji pod nadzorom transrektalnega ultrazvoka (TRUZ, slika 3).



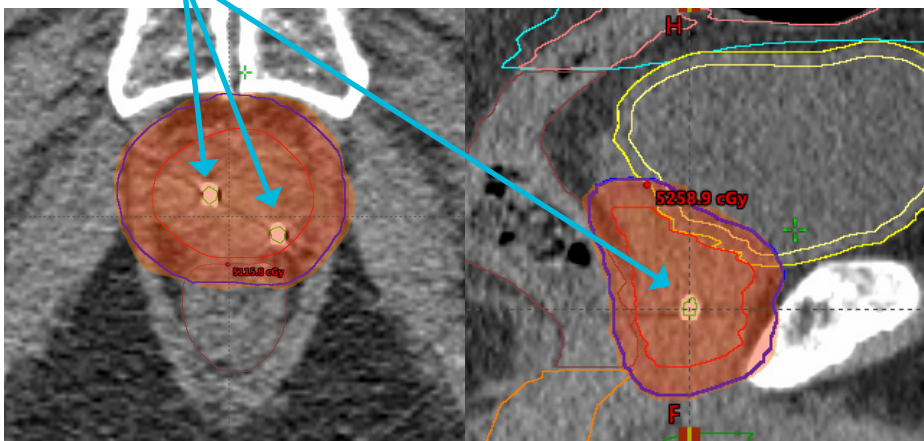
**Slika 2.** Igle in markacijska zrna.



**Slika 3.** Markacijski zrnji v prostati na transrektalnem ultrazvoku.

Ob pripravi na obsevanje posnamemo CT medenice in v povsem enaki legi in pod enakimi pogoji izvedemo še magnetnoresonanco slikanje (MR). Združitev CT- in MR-slik omogoča jasnejši prikaz prostate in področja tumorja, zato je obsevano področje manjše (s tem manjša možnost zapletov). Sodobne obsevalne tehnike omogočajo, da visokodozno območje natančno posnema obliko prostate (slika 4).

Markacijska zlata zrna



**Slika 4.** Obsevalni načrt – področje visoke doze (rdeče) se tesno prilega obliki prostate.

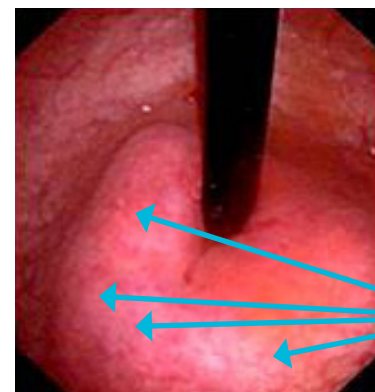
Neposredno pred in med samim obsevanjem se preveri/-ja ustreznost usmeritve žarkov (z načrtovanim tarčnim področjem) – pomagamo si z vstavljenimi zrnji v prostati (t. i. dnevno vodeno obsevanje).

Zunanje obsevanje je lahko samostojno zdravljenje pri vseh skupinah tveganja; kadar je le izvedljivo, ga kombiniramo z notranjim obsevanjem.

**II. Notranje obsevanje** – pri notranjem obsevanju se vir sevanja (zrno radioaktivnega iridija) vnese v samo prostato.

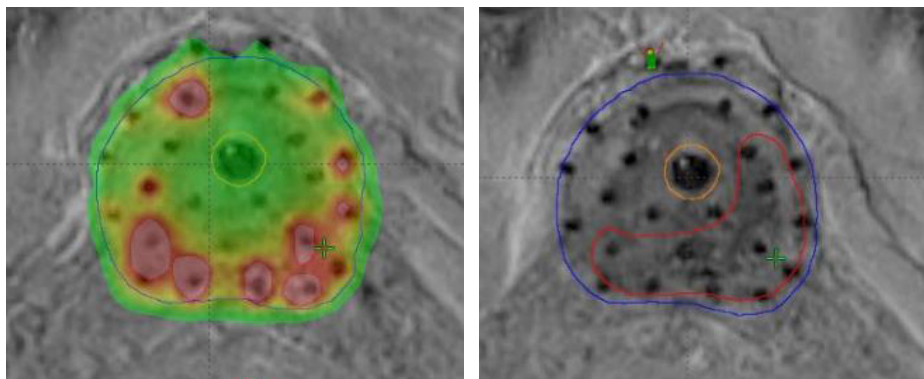
Tehnično izvedljivost notranjega obsevanja presodimo s pomočjo TRUZ prostate pod pogoji, v katerih izvajamo notranje obsevanje. Pozorni smo na velikost prostate, vtiskanje prostate v sečnik, anatomske posebnosti – pri nekaterih bolnikih izvedljivost posega otežujejo ožje medenične kosti, zato je del prostate težje dostopen za vstavljanje vodil.

Pod nadzorom TRUZ skozi kožo presredka v prostato vstavimo 20–30 votlih igel (vodil). Za ustrezno določitev globine igel opravimo cistoskopijo z gibljivim cistoskopom (slika 5). Najsodobnejše načrtovanje notranjega obsevanja temelji na MR- slikanju prostate z vstavljenimi vodili (slika 6a). V sodelovanju s fiziki in radiološkimi inženirji ob računalniški podpori izdelamo posamezniku prilagojen načrt obsevanja (slika 6b).



Konice igel pod sluznico sečnika

**Slika 5.** Cistoskopsko preverjanje ustreznosti globine igel.

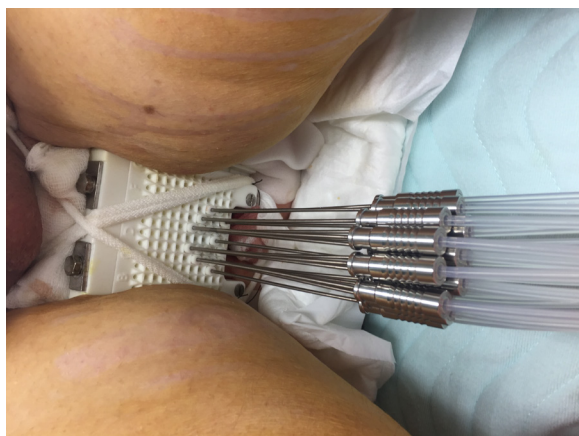


a

b

**Slika 6.** a) MRI prostate z vstavljenimi vodili, b) obsevalni načrt.

Vstavljena vodila povežemo z obsevalno napravo, ki računalniško krmiljeno vodi zrno radioaktivnega iridija vzdolž vstavljenih vodil (slika 7).



**Slika 7.** Bolnik z vstavljeni (titanovimi) vodili v prostati, pripravljen za notranje obsevanje.

Notranje obsevanje se kot samostojno zdravljenje uporablja pri bolnikih z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni in nekaterih bolnikih s srednjim tveganjem. Pri ostalih bolnikih se izvaja v kombinaciji z zunanjim.

V primerjavi z zgolj zunanjim notranje obsevanje omogoča obsevanje prostate z višjo dozo. Učinkovitost se izraža v odlični lokalni kontroli bolezni (96-% 6-letna lokalna kontrola pri slovenskih bolnikih; Kragelj B).

Sistematičen pregled rezultatov sodobnih oblik lokalnega zdravljenja lokaliziranih in lokalno napredovalih rakov prostate je pokazal prednost notranjega pred zunanjim obsevanjem pri vseh skupinah tveganja.

### Zapleti zdravljenja z obsevanjem

Posledice, ki nastanejo zaradi obsevanja, delimo v:

- **akutne** (pojavi se med obsevanjem oz. najkasneje v 90 dneh) in
- **kronične** (pojavi se po 90 dneh, včasih leta po obsevanju).

Na pojavnost zapletov vpliva doza sevanja, ki jo prejmejo okolni zdravi organi (sečnik, danka, zadnjik), obsežnost zajetosti in individualna občutljivost posameznikov. Zapleti zdravljenja se lahko kažejo v spremembah pri odvajanju urina, odvajanju blata in v sposobnosti erekcije.

Težave z uriniranjem kot posledica obsevanja se izražajo pri približno 10 % bolnikov; najpogosteje kot povečana pogostnost odvajanja, običajno z dodatno nočno mikcijo. Uhajanje urina se lahko kaže kot občasno uhajanje kapljic urina; nenadzorovanega uhajanja urina po obsevanju praviloma ni. Pojavlja se slabši curek, bolečine, pekoč občutek pri uriniranju. V 3 % se lahko pojavlja občasno krvav urin.

Spremembe pri odvajanju blata navaja 15–20 % bolnikov po obsevanju: pojavljajo se lažni pozivi, dodatna odvajanja blata, občasne bolečine pri defekaciji in lahko tudi kri na blatu.

Podatek o erektilni funkciji po obsevanju je nezanesljiv; ocenjujejo, da je pet let po obsevanju tveganje za pojav težav pri skoraj 50 % bolnikov.

Zunanje obsevanje poveča tveganje za nastanek sekundarnih rakov (nov tumor, povezan s predhodnim onkološkim zdravljenjem) sečnika, debelega črevesja in danke; upoštevamo pri bolnikih s pričakovano življenjsko dobo več kot 20 let.

Sistematični pregled kakovosti življenja bolnikov prvih šest let po zdravljenju lokaliziranega raka prostate je pokazal, da imajo po operaciji več težav z odvajanjem urina in s spolno funkcijo, po zunanjem obsevanjem pa z odvajanjem blata. Pri bolnikih po notranjem obsevanju je v prvem letu več težav z odvajanjem urina, nato se kakovost življenja postopno povrne na raven pred zdravljenjem.

Prospektivna raziskava, ki je primerjala kakovost življenja bolnikov po ohranitveni robotsko asistirani radikalni prostatektomiji (ns-RARP) z bolniki po notranjem obsevanju, je pokazala več težav z inkontinenco urina in s spolno funkcijo po ns-RARP, po notranjem obsevanju pa več težav z dražečim ali težavnim uriniranjem.

### Sledenje bolnikov

Bolnike običajno sledimo 10 let po obsevanju zaradi:

- spremljanja posledic zdravljenja (anamneza, vprašalnik – EPIC, angl. *Expanded Prostate Cancer Index Composite*) in
- ponovitve bolezni (določitev PSA – zgodnji kazalec ponovitve, DRP – digitorektalni pregled). Porast vrednosti PSA za več kot 2 ng/ml nad najnižjo doseženo vrednostjo po obsevanju je dogovorjen mejnik za t. i. biokemično ponovitev bolezni (edini znak ponovitve je porast vrednosti PSA).

### Zaključek

Zdravljenje raka prostate z obsevanjem omogoča enako dolgoročno preživetje kot zdravljenje z operacijo ob primerljivi kakovosti življenja. Natančna določitev tarče s pomočjo mpMRI prostate, sodobne obsevalne tehnike, ki omogočajo, da visokodozno območje natančno posnema obliko prostate, in zagotavljanje ustrezne lege prostate neposredno pred in med vsakim obsevanjem omogočajo obsevanje z ustrezno visoko dozo ob sprejemljivem (manj kot 3–5 %) tveganju za pomembne zaplete zdravljenja.

Petletno preživetje slovenskih bolnikov z rakom prostate, zbolelih v letih 2007–2011, je znašalo 92,8 %. Prav vsako zdravljenje raka prostate ima lahko posledice in vpliva na kakovost življenja bolnikov. Pomembno je, da so bolniki seznanjeni z možnostmi zdravljenja in zapleti ter aktivno sodelujejo pri odločitvi o zdravljenju.

### Literatura

1. Professionals S-O. EAU Guidelines: Prostate Cancer [internet]. Uroweb. [citirano 2019 Nov 9]. Dosegljivo na: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
2. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int.* 2012; 109: 22–9.
3. Lardas M, Liew M, VD Bergh RC, et al. Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2017; 72: 869–85.
4. Blanchard P, Davis JW, Frank SJ, et al. Quality of life after brachytherapy or bilateral nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy for prostate cancer: a prospective cohort. *BJU Int.* 2018; 121: 540–8.

# Biokemična ponovitev pri raku prostate

Peter Korošec, dr. med.

Manja Kobav, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

## Povzetek

Ob pojavu biokemične ponovitve raka prostate lahko z reševalnim obsevanjem dosežemo dolgotrajno kontrolo bolezni. Višina vrednosti za prostato specifičnega antigena pred pričetkom obsevanja pomembno vpliva na uspešnost zdravljenja. Pravočasen pričetek reševalnega obsevanja omogoča enako biokemično kontrolo kot pooperativno obsevanje, manj bolnikov pa je prekomerno zdravljenih. Uvedba slikanja PSMA PET-CT ob biokemičnem recidivu bi lahko spremenila standardno zdravljenje pri dveh tretjinah bolnikov.

## Uvod

Večina bolnikov z lokaliziranim rakom prostate je v Sloveniji primarno zdravljenih z radikalno prostatektomijo (RP) z ali brez limfadenektomije, manjši delež bolnikov pa je primarno zdravljen z radikalnim obsevanjem. Do pojava biokemične ponovitve bolezni v obdobju 10 let po operaciji oz. radikalnem obsevanju pride v 27–53 %. Večina ponovitev se zgodi v prvih treh letih po primarnem zdravljenju.

## Opredelitev

Za prostato specifični antigen (PSA) se že več kot 35 let uporablja pri določanju biokemične ponovitve raka prostate. Ker je porast PSA praviloma prvi in edini znak ponovitve karcinoma, govorimo o t. i. biokemični ponovitvi. Opredelitvi biokemične ponovitve po RP oz. po radikalnem obsevanju se med seboj razlikujeta (po radikalnem obsevanju je še vedno prisotna prostata *in situ*). V literaturi pa lahko najdemo več kot 100 različnih opredelitev.

Ameriške (angl. *American Urological Association*, AUA) in evropske smernice (angl. *European Association of Urology*, EAU) uporabljajo kot opredelitev biokemične

ponovitve po RP porast vrednosti PSA  $\geq 0,2$  ng/ml 6 do 13 tednov po operaciji, z dodatno potrditveno meritvijo  $\geq 0,2$  ng/ml. Smernice NCCN (angl. *The National Comprehensive Cancer Network*) pa biokemično ponovitev opredelijo kot dve zaporedni meritvi porasta PSA, brez jasno določene spodnje meje.

Po radikalnem obsevanju je najpogosteje uporabljena opredelitev, ki se uporablja tudi v Sloveniji, sprejeta na konsenzu RTOG-ASTRO v Phoenixu leta 2006, ki biokemični recidiv po radikalnem obsevanju opredeli kot porast vrednosti PSA več kot 2 ng/ml nad vrednost nadirja.

## Dejavniki tveganja

Verjetnost biokemične ponovitve je odvisna od dejavnikov tveganja, ki so povezani z agresivnostjo in obsežnostjo karcinoma pred zdravljenjem ter radikalnostjo kirurškega posega. Agresivnost karcinoma je ocenjena s t. i. oceno po Gleasonu (angl. *Gleason score*, GS), obsežnost tumorja pa je povzeta z vrednostjo PSA pred operacijo in podatkom o lokalni oz. regionalni omejenosti karcinoma.

Biokemična ponovitev je torej prvi znak progressa bolezni, kar pa še ne pomeni, da je prišlo tudi do klinične ponovitve. Tveganje za klinično ponovitev opredeljujejo isti dejavniki kot za biokemično ponovitev, s tem da lahko agresivnost karcinoma še dodatno ocenimo s prostim intervalom do ponovitve ter hitrostjo porasta PSA (podvojitveni čas PSA). Klinična ponovitev je lahko pričakovana pri približno 80 % bolnikov z biokemično ponovitvijo po RP in podobno tudi po RT. Tveganje za smrt zaradi karcinoma prostate pa je še nižje in je ob biokemični ponovitvi po RP približno 27 % po 10 letih in 65 % po 15 letih, po radikalnem obsevanju pa približno 26–56 % po 10 letih.

## Diagnostika

V Sloveniji trenutno ni rutinskih preiskav, ki bi se izvajale pri bolnikih z biokemično ponovitvijo. Izbira preiskave je pogojena z načinom nadaljnje obravnave bolnika z biokemično ponovitvijo. Pri bolnikih z biokemično ponovitvijo po radikalnem obsevanju prihaja v poštev pred ev. ponovnim zdravljenjem z obsevanjem (BRT po TRT) preiskava PET-CT s holinom, magnetnoresonančno slikanje (MR) medenice in še ponovna TRUZ (transrektalna ultrazvočna) biopsija prostate, če preiskave pokažejo sum na izoliran lokalni recidiv. Pri bolnikih z biokemično ponovitvijo po RP pa je predvsem v smislu optimizacije zdravljenja



z reševalnim obsevanjem dogovorjeno, da se opravi MR medenice ob vrednostih PSA > 0,5 ng/ml oz. PET-CT s holinom ob vrednostih PSA > 1 ng/ml. Izjemo ma se lahko PET-CT s holinom opravi pri nižjih vrednostih, če je podvojitveni čas PSA nižji od treh mesecev. Preiskava s trenutno najvišjo stopnjo detekcije zasevkov že pri vrednostih PSA pod 0,5 ng/ml je PSMA (angl. *prostate specific membrane antigen*) PET-CT, ki trenutno v Sloveniji še ni dostopna. Glavne prednosti PSMA PET-CT v primerjavi z ostalimi preiskavami so identifikacija zasevkov oz. recidiva pri nižjih vrednostih PSA ter visoka tako pozitivna kot negativna napovedna vrednost. Ob uporabi PSMA PET-CT lahko pričakujemo spremembo predvidenega standardnega zdravljenja bolnikov z biokemično ponovitvijo pri približno dveh tretjinah bolnikov.

### Zdravljenje raka prostate po primarnem zdravljenju

Nadaljnje zdravljenje bolnikov z biokemično ponovitvijo je lahko usmerjeno v ponoven poskus (dolgo)trajne kontrole karcinoma ali pa v (predvsem) ohranjanje kakovosti življenja (v osnovi konservativen pristop). Izbira je odvisna od ocene tveganja za klinično ponovitev, ocene predvidenega preživetja bolnika in bolnikovih želja.

### Reševalno obsevanje

Pri zdravljenju z obsevanjem po biokemičnem recidivu govorimo o reševalnem obsevanju, ki praviloma predstavlja edino možnost ozdravitve. Več študij je dokazalo izboljšanje biokemične kontrole, podaljšanje tako bolezensko specifičnega preživetja kot celokupnega preživetja. Ker je najpomembnejši dejavnik uspešnosti zdravljenja višina PSA pred pričetkom obsevanja, je treba pričeti z obsevanjem čimprej, vsekakor pa pri vrednosti PSA < 0,5 ng/ml. V zadnjem času se meja vrednosti pričetka zdravljenja z obsevanjem spušča pod formalno mejo biokemične ponovitve (0,2 ng/ml) in tako pri obsevanju ob vrednostih PSA 0,01 ng/ml do 0,2 ng/ml govorimo o zelo zgodnjem reševalnem obsevanju. Katera spodnja meja bi bila najprimernejša, pa še ni popolnoma jasno. Glede na naše podatke je pri vrednosti PSA pred obsevanjem 0,1–0,5 ng/ml po desetih letih bPFS 89-%. Če je vrednost PSA > 0,5 ng/ml, pa je bPFS čez deset let 47,8-%.

Pri vrednosti PSA > 0,5 ng/ml je priporočljivo pred reševalnim obsevanjem opraviti MR medenice za ev. prilagoditev reševalnega obsevanja pri suspektnih patoloških bezgavkah oz. lokalnem recidivu. Ob vrednostih PSA > 1 ng/ml pa je svetovana preiskava PET-CT s holinom, katere namen je poleg prilagoditve obsevanja ob regionalnem razsoju še dodatno selekcioniranje bolnikov, ob sistemskem razsoju namreč reševalno obsevanje ni več indicirano.

Tveganje za izrazite stranske učinke reševalnega obsevanja (ocenjeno poslabšanje zapleta za dve stopnji ali premik v  $G \geq 3$ ), ki pomembno vplivajo na kakovost življenja, je nizko. Letni prevalenčni delež za izrazito poslabšanje že prisotne ali izrazite, novo nastale inkontinence urina je med 1–3 %, za izrazit porast v pogostosti mikcij 3 %, za strikture z operativno korekcijo 1 %, za delno inkontinenco blata 1 %. 68 % bolnikov pa ima neizrazite težave, ki se kažejo z dodatnimi odvajanji blata in/ali urina, zapovedovalnostjo za odvajanje blata in/ali urina in manjšim porastom izrazitosti urinske inkontinence.

### Obsevalno polje

V obsevalno polje je tako pri dopolnilnem kot reševalnem obsevanju zajeto ležišče prostate. Pripadajoče bezgavčne lože (ob AII, ob AIE, ob AIC, obturatorno in presakralno od S1 do S2) so vključene pri bolezni pN1. Pri elektivnem obsevanju bezgavčnih lož pri visoko rizičnih bolnikih brez limfadenektomije pa je odločitev individualna, sprejeta v dogovoru z bolnikom. Rezultati več retrospektivnih študij so pri elektivnem obsevanju bezgavk dokazali boljšo biokemično kontrolo, samo bolezensko specifično preživetje in celokupno preživetje pa sta bila podobna.

### Hormonsko zdravljenje

Zdravljenju z obsevanjem lahko dodamo še hormonsko zdravljenje z antiandrogeni, agonisti ali antagonistami LHRH (angl. *luteinizing hormone-releasing hormone*). Napravljenih je bilo več retrospektivnih študij in dve večji randomizirani študiji faze III (GETUG-AFU-16 in RTOG 9601). Do-

datek hormonskega zdravljenja je statistično pomembno izboljšal biokemično kontrolo bolezni, statistično pomembna zmanjšana umrljivost v opazovanem obdobju pa je bila le pri bolnikih s povečanim tveganjem za ponovitev bolezni. Glede na to se odločitev o sočasnem hormonskem zdravljenju in trajanju le-tega sprejema glede na izhodiščne podatke in bolnikove želje oz. kontraindikacije.

## Literatura

1. Pfister D, Bolla M, Briganti A, et al. Early Salvage Radiotherapy Following Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2014; 65: 1034–43.
2. Kragelj B. Zdravljenje raka prostate-kdaj obsevati po operaciji (odstranitvi prostate) [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2016 [citirano 2019 Nov 11] Knjižica za bolnike Onkološki inštitut Ljubljana Dosegljivo na: //www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Publikacije/Zdravljenje\_raka\_prostate\_-\_kdaj\_obsevati\_po\_operaciji\_odstranitvi\_prostate\_.pdf
3. Spratt DE, McHugh DJ, Morris MJ, et al. Management of biochemically recurrent prostate cancer: ensuring the right treatment of the right patient at the right time EDBK\_200319. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* 2018; 38: 355.
4. Spratt DE, Dess RT, Zumsteg ZS, et al. A systematic review and framework for the use of hormone therapy with salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer. *Eur Urol.* 2018; 73: 156–65.
5. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology;* 2018.

# Oligometastatski rak prostate

Asist. mag. Janka Čarman, dr. med., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

---

## Povzetek

Oligometastatski rak prostate predstavlja prehodno stanje med omejeno in obsežno metastatsko boleznijo – gre za heterogeno skupino bolezni. Kljub odsotnosti ustrezne opredelitve z izrazom večinoma opredeljujemo stanje z do največ petimi oddaljenimi zasevki. V skladu z izsledki razpoložljivih raziskav se pri bolnikih z novoodkritim rakom prostate z majhnim bremenom bolezni (z največ tremi zasevki v skeletu hrbtenice ali medenice, brez zasevkov v notranjih organih) priporoča razmislek o obsevanju prostate, z namenom podaljšanja preživetja brez progressa bolezni in pri izbranih bolnikih celokupnega preživetja. Zdravljenje zasevkov pri oligometastatski bolezni, kljub spodbudnim rezultatom pri podaljšanju časa do progressa bolezni, zaenkrat ni del standardne obravnave.

## Uvod

Standardno zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom prostate je več kot pet desetletij odtegnitev androgenov – kemična ali kirurška kastracija. Dodatek sistemske kemoterapije (docetaksela) ali novejših hormonskih zdravil (abirateron acetata s prednizonom) podaljša preživetje in je zadnjih nekaj let priporočen pri bolnikih, ki so za zdravljenje sposobni.

Ideja, da imajo bolniki, kjer so zasevki omejeni po številu in lokalizaciji, korist od dodatka lokalnega zdravljenja k sistemskemu zdravljenju, je stara več kot dve desetletji.

Pri t. i. oligometastatskem raku prostate naj bi šlo za prehodno stanje med omejeno in metastatsko boleznijo, z drugačnim, počasnim kliničnim potekom. Kako izbrati bolnike z metastatsko boleznijo, pri katerih je pričakovati korist lokalnega zdravljenja, ni jasno. Število in mesto zasevkov pri raku prostate imata napovedni pomen.

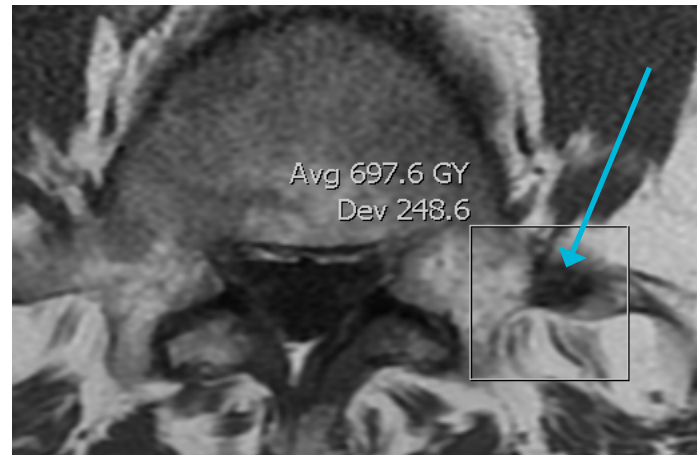
## Opredelitev

Še danes nimamo ustrezne opredelitve oligometastatskega raka prostate. Dogovor iz St. Gallena iz leta 2015 opredeljuje oligometastatski rak prostate kot bolezen z največ tremi zasevki, ugotovljenimi s t. i. standardnimi zamejitvenimi preiskavami (računalniška tomografija prsnega koša in trebuha, scintigrafija skeleta).

Poleg standardnih slikovnih preiskav v zadnjem času narašča uporaba pozitrone emisijske tomografije s holinom (PET/CT s holinom), in s prostatično specifičnim membranskim antigenom z galijem (PSMA PET/CT z galijem), ponekod tudi magnetno resonančno slikanje celega telesa (MR) (slika 1). Preiskave imajo različno občutljivost (in specifičnost) za prikaz zasevkov v posameznih organskih sistemih – opredelitev, ki temelji zgolj na številu zasevkov, je torej odvisna od občutljivosti preiskav, ki jih uporabimo (slika 2). Pomen novejših slikovnih preiskav v klinični rabi na zdravljenje in izid slednjega ni jasn.



**Slika 1.** PSMA PET/CT – prikaz zasevka v 5. rebro desno.



**Slika 2.** MR - usmerjen prikaz zasevka v levem stranskem odrastku 4. ledvenega vretenca.

Oligometastatski rak prostate je heterogena bolezenska skupina. Ločimo (najmanj):

- novoodkriti oligometastatski rak prostate – novoodkriti rak prostate z omejenim številom zasevkov (najpogosteje do 3 oziroma do 5 zasevkov),
- oligoponovitev – po zdravljenju primarnega tumorja pride do ponovitve bolezni z omejenim številom zasevkov in
- oligoprogres – progres v omejenem številu lezij, medtem ko so ostale lezije obvladovane.

### Lokalno zdravljenje pri novoodkritem oligometastatskem raku prostate

Podatki iz registrov raka in retrospektivni pregledi nakazujejo korist lokalnega zdravljenja v preživetju pri oligometastatskem raku prostate.

Nizozemska randomizirana raziskava (HORRAD), ki je prva primerjala rezultate zdravljenja 432 bolnikov s primarno metastatskim (hormonsko občutljivim) rakom prostate, ki so bili zdravljeni samo s kastracijo, v primerjavi z dodatnim obsevanjem prostate, ni pokazala razlik v celokupnem preživetju. Skupina bolnikov, ki je bila dodatno obsevana, pa je imela značilno daljši srednji čas do progressa PSA (prostatični specifični antigen).

Podobno je britanska randomizirana raziskava STAMPEDE (angl. *Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy*) poskušala dokazati korist v preživetju z dodatnim obsevanjem prostate pri 2.061 bolnikih s primarno metastatskim (hormonsko občutljivim) rakom prostate, zdravljenih s kastracijo. Izbor bolnikov je temeljil na standardnih zamejitvenih slikovnih preiskavah. Glavni namen raziskave je bil dokazati izboljšanje preživetja – obsevanje primarnega tumorja ni izboljšalo preživetja v celotni skupini preiskovancev. V skupini z dodatnim obsevanjem je bil značilno daljši srednji čas brez progressa bolezni (17 proti 13 mesecev; 3-letno preživetje brez progressa bolezni 32-% proti 23-%). Pri izbranih bolnikih z majhnim bremenom bolezni (v skladu z raziskavo CHAARTED (angl. *Chemo-hormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer*), z največ tremi zasevki v skeletu hrbtenice ali medenice, brez zasevkov v notranjih organih), je bilo 3-letno celokupno preživetje bolnikov, ki so imeli obsevano prostato, značilno daljše (za 8 %).

Evropska urološka zveza v skladu z izsledki raziskav pri bolnikih z novoodkritim rakom prostate z majhnim bremenom bolezni priporoča razmislek o obsevanju prostate.

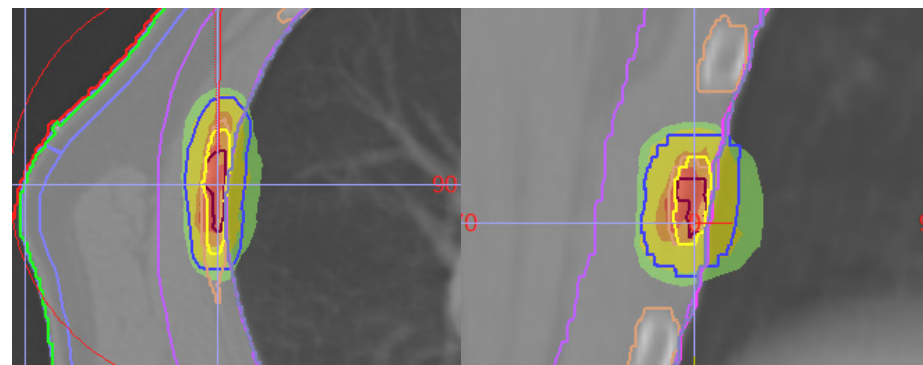
Morebitna korist radikalne prostatektomije zaenkrat ni jasna. Prav tako ni povsem jasno, ali obsevanje prostate podaljša preživetje tudi v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo (v raziskavi STAMPEDE je bil delež bolnikov, ki so prejeli sistemsko kemoterapijo, samo 18 %) in novejšimi hormonskimi zdravili.

### Zdravljenje zasevkov pri oligometastatskem raku prostate

Izvor zasevkov pri raku prostate so lahko tumorske celice bodisi primarnega tumorja ali zasevkov. Predpostavka, da bi z zdravljenjem, usmerjenim v zasevke, lahko prekinili širitev tumorskih celic pri oligometastatski bolezni, je osnova za lokalno zdravljenje zasevkov. Uničenje zasevkov – s kirurškim zdravljenjem ali t. i. stereotaktičnim obsevanjem (angl. *stereotactic body radiotherapy*, SBRT – visoko natančno, neinvazivno, slikovno vodeno obsevanje, kjer tumorsko tkivo prejme 1–5 visokodoznih odmerkov) naj bi upočasnilo napredovanje bolezni, odložilo potrebo po sistemskem zdravljenju in izboljšalo preživetje (slika 4).

Retrospektivni pregled stereotaktičnega obsevanja zasevkov pri oligometastatskem raku prostate je pokazal, da je zdravljenje varno, ob ustrezno visokem odmerku (BED 100 Gy<; angl. *biologically effective dose*, biološko efektivni odmerek) pa je 3-letna lokalna kontrola več kot 99-%.

STOMP (angl. *Surveillance or metastasis-directed Therapy for OligoMetastatic Prostate cancer recurrence*) je prva prospektivna randomizirana raziskava, ki je vrednotila čas brez kastracije pri opazovanju v primerjavi z zdravljenjem vseh zasevkov (kirurškim ali s SBRT) pri bolnikih z oligoponovitvijo hormonsko občutljivega raka prostate. Vključeni so bili bolniki z največ tremi zasevki, izbira bolnikov je temeljila na PET/CT-ju s holinom. Čas do kastracije je bil daljši v skupini bolnikov z zdravljenimi zasevki, vendar razlika ni bila značilna (21 mesecev proti 13 mesecev,  $p = 0,11$ ). Značilno daljše pa je bilo preživetje brez biokemične ponovitve bolezni v skupini z zdravljenimi zasevki (10 mesecev proti 6 mesecem,  $p = 0,03$ ).



**Slika 3.** Stereotaktično obsevanje (angl. *stereotactic body radiotherapy*, SBRT; visoko natančno, neinvazivno, slikovno vodeno obsevanje, kjer tumorsko tkivo prejme 1–5 visokodoznih odmerkov) zasevka v 5. rebru desno.

### Zaključek

Obsevanje prostate pri novoodkritem oligometastatskem raku prostate podaljša preživetje brez progressa bolezni in pri izbranih bolnikih celokupno preživetje. Glede na razpoložljive podatke je stereotaktično obsevanje zasevkov pri oligometastatskem raku prostate varno, z lokalno kontrolo preko 90 %, podaljšanim časom brez progressa (za 50 %), vendar zaenkrat ne velja za standardno

zdravljenje. Dokumentacijo vseh bolnikov z novoodkritim oligometastatskim rakom prostate obravnava multidisciplinarni konzilij (urolog, radioterapevt onkolog, internist onkolog).

## Literatura

1. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018; 392: 2353–66.
2. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. *Eur Urol*. 2019; 75: 410–8.
3. Ost P, Reyenders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 446–53.
4. Radwan N, Phillips R, Ross A, et al. A phase II randomized trial of Observation versus stereotactic ablative RadiatIon for OLigometastatic prostate CancEr (ORIOLE). *BMC Cancer*. 2017; 17: 453.

# Primarno hormonsko zdravljenje pri bolniku z na kastracijo občutljivim rakom prostate

Sandi Poteko, dr. med., Urološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje

---

## Povzetek

Hormonsko zdravljenje raka prostate je najstarejši način zdravljenja raka prostate. V zadnjih desetletjih so se izoblikovale natančnejše indikacije za hormonsko zdravljenje. Čedalje več aktivnosti je tudi v preprečevanju nastanka zapletov hormonskega zdravljenja.

## Zgodovina

Leta 1941 sta Huggins in Hodges ugotovila, da je rak prostate odvisen od androgenih hormonov. Pri bolnikih z metastatskim rakom prostate so po kastraciji ugotovili regresijo simptomov. Ko je Huggins leta 1966 prejel Nobelovo nagrado iz fiziologije in medicine, je že vedel, da je učinek zdravljenja samo začasen. Več kot 50 let je bilo hormonsko zdravljenje osnovni način zdravljenja raka prostate.

## Namen hormonskega zdravljenja

Hormonsko zdravljenje (HZ, (zdravljenje z odtegnitvijo androgenov, angl. *androgen deprivation therapy*, ADT)) je znižanje nivoja testosterona v kastracijsko območje, kar povzroči regresijo obolenja. Kastracijsko območje je med 0,7 in 1,7 nmol/l (20–50 ng/dl). Nekatere študije dokazujejo, da znižanje testosterona pod 0,7 nmol/l (20 ng/dl) v prvem letu zdravljenja napoveduje daljši odgovor zdravljenja in boljše preživetje (CSS). Kastracijski nivo testosterona dosežemo s kirurško kastracijo (obojestranska orhiektomija) ali s kemično kastracijo.

**Kirurška kastracija** je enostaven poseg, z malo zapleti, ireverzibilen in z nizkimi finančnimi stroški. Ni možnosti prekinitve zdravljenja.

**Kemično kastracijo** dosežemo z aplikacijo agonistov LHRH (angl. *luteinizing hormone-releasing hormone*) ali antagonistov LHRH. Agonisti LHRH povzročijo ob prvi aplikaciji začasen porast nivoja testosterona (angl. *flare-up phenomenon*) 2.-7. dan po aplikaciji. Porast nivoja testosterona lahko vodi v klinično poslabšanje stanja (bolečine, spinalna kompresija, akutna zapora urina). Zdravljenje z nesteroidnim antiandrogenom lahko prepreči fenomen *flare-up*. Zdravljenje traja večinoma 4 tedne. Agoniste LHRH apliciramo na 1, 3, 6 mesecev. Ni študij, ki bi neposredno primerjale njihovo delovanje.

Antagonisti LHRH po aplikaciji hitro znižajo nivo testosterona, brez fenomena *flare-up*. Kastracijski nivo je dosežen tretji dan po aplikaciji. Zdravilo apliciramo enkrat mesečno.

Učinek zdravljenja z agonisti LHRH in antagonisti LHRH je primerljiv in približno enak kirurški kastraciji. Izjema je grozeča spinalna kompresija, kjer ima prednost zdravljenje s kirurško kastracijo ali antagonisti LHRH.

**Antiandrogeni** (steroidni in nesteroidni) se vežejo na androgeni receptor. Zdravljenje z antiandrogeni ne zniža nivoja testosterona, lahko ga celo nekoliko poviša. Zdravljenje z antiandrogeni kot monoterapija je manj učinkovito kot kastracija v primerjavi preživetja, kliničnega progressa in stranskih učinkov zdravljenja.

#### **Indikacije za primarno hormonsko zdravljenje:**

- lokalno napredovali rak prostate pri bolnikih, ki niso kandidati za lokalno zdravljenje ali ga ne želijo. Lahko so brez težav ali s težavami, toda s podvojitvenim časom za prostato specifičnega antigena (PSA) pod 12 mesecev ali PSA nad 50 ng/ml ali s slabo diferenciranim tumorjem,
- lokalno napredovali rak prostate cNo, zdravljen z radioterapijo v kombinaciji z dolgotrajnim HZ,
- bolniki s srednje rizičnim lokaliziranim rakom prostate, zdravljeni s tele-radioterapijo in kratkim neoadjuvantnim HZ, in nato podaljšanje zdravljenja še 4–6 mesecev. Namesto HZ lahko dodamo brahiradioterapijo,
- bolniki z visoko rizičnim lokaliziranim rakom prostate, zdravljeni s teleradioterapijo in HZ 2–3 leta,
- takojšnje zdravljenje bolnikov z zasevki (M1) in simptomi, da se zmanjša tveganje spinalne kompresije, patološke frakture, ureteralne obstrukcije in

visceralnih metastaz,

- takojšnje zdravljenje bolnikov z zasevki (M1) brez simptomov, da se izboljša preživetje in podaljša čas do simptomov in progressa bolezni. Če je možno, HZ v kombinaciji z docetakselom ali antagonisti AR.

#### **Spremljanje stanja**

Bolnike z boleznijo Mo kontroliramo na 6 mesecev po začetku HZ oziroma v odvisnosti od stanja. Bolnike z M1 kontroliramo na 3-6 mesecev.

Nivo testosterona je treba določiti v prvem letu zdravljenja in ob porastu PSA. PSA je prognostični faktor za oceno učinkovitosti HZ. Povprečni čas preživetja bolnikov z novo ugotovljenimi metastazami je 42 mesecev. Večje kot je znižanje vrednosti PSA, daljše je preživetje. Če je 7 mesecev po začetku HZ PSA nižji od 0,2 ng/ml, je povprečno preživetje 75 mesecev. Če je PSA med 0,2 in 4 ng/ml, je preživetje 44 mesecev. Pri bolnikih, kjer se PSA ne zniža pod 4 ng/ml, je preživetje 13 mesecev.

**Intermitentno zdravljenje** pomeni prekinitev zdravljenja s kemično kastracijo in ga lahko uvedemo pri asimptomatskih bolnikih M1, ki so motivirani in z dobrim učinkom HZ. Če se PSA zniža pod 4 ng/ml, lahko ukinemo kemično kastracijo. Bolnika je treba kontrolirati na 3-6 mesecev. Ob kliničnem progressu ali porastu PSA (nad 10–20 ng/ml) je potrebna ponovna uvedba kemične kastracije.

**Maksimalna androgena blokada** (MAB) je kombinacija zdravljenja s kastracijo in antiandrogeni. V študijah je izboljšanje preživetja z MAB samo nekoliko boljše (< 5 %) v primerjavi s kastracijo, več pa je stranskih učinkov zdravljenja.

#### **Začetek zdravljenja**

Takojšnji začetek zdravljenja je indiciran pri simptomatskih bolnikih M1. Zgodnje HZ podaljša čas do progressa bolezni in nastanka zapletov progressa. Odloženi začetek zdravljenja je opcija pri asimptomatskih bolnikih M1. Bolniki morajo biti dobro informirani o obolenju in pogosteje kontrolirani.

## Zapleti hormonskega zdravljenja

Zapleti HZ so nastanek metabolnega sindroma, srčno-žilnega obolenja in skeletne težave. Bolniki s HZ imajo 6 mesecev po začetku zdravljenja povečano tveganje za nastanek sladkorne bolezni, srčno-žilne bolezni ali miokardnega infarkta. Zaradi možnosti razvoja sekundarne osteoporoze je treba spremljati stanje skeleta (DEXA, FRAX) na 1-2 leti in ob patoloških izvidih uvesti zaščito z bisfosfonati ali denosumabom ob hkratnem jemanju preparatov kalcija in vitamina D<sub>3</sub>. Bolniki imajo povečano verjetnost za zlome. Treba jim je tudi svetovati, da so fizično aktivni, z normalno telesno težo in urejenimi internističnimi obolenji. HZ negativno vpliva tudi na spolno funkcijo, razpoloženje, kognitivno funkcijo in povzroča depresijo.

## Literatura

1. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017; 71: 618–42.
2. Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 1151–6.

# Metastatski, na kastracijo občutljiv rak prostate

Asist. Urška Bokal, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

---

## Povzetek

Metastatski, na kastracijo občutljiv rak prostate vključuje bolnike z zelo različno prognozo; mesto zasevkov in padec vrednosti za prostato specifičnega antigena sedem mesecev po uvedbi zdravljenja z odtegnitvijo androgenov sta dva uveljavljena prognostična dejavnika. Raziskave so potrdile podaljšanje celokupnega preživetja ob zdravljenju teh bolnikov z docetakselom, abirateron acetatom, apalutamidom in enzalutamidom; v Evropi sta za to indikacijo registrirana docetaxsel in abirateron acetat.

## Uvod

Metastatski, na kastracijo občutljiv rak prostate (MKObRP) vključuje heterogeno skupino bolnikov, tako tiste, pri katerih se bolezen razseje po radikalnem zdravljenju, kot tiste, ki zbolijo s primarno razsejano obliko (približno 5 % vseh bolnikov z rakom prostate). Osnova zdravljenja je kirurška ali medikamentna kastracija (zdravljenje z odtegnitvijo androgenov, angl. *androgen deprivation therapy*, ADT). Srednje preživetje bolnikov z mKObRP ob zdravljenju z ADT je glede na podatke različnih raziskav od 33 do 49 mesecev. Znižanje vrednosti za prostato specifičnega antigena (PSA) 7 mesecev po začetku ADT je glede na rezultate raziskave SWOG 9346 prognostični dejavnik, ki bolnike razdeli v tri prognostične skupine (tabela 1); v raziskavo so bili vključeni bolniki, ki so imeli izhodiščno vrednost PSA vsaj 5 ng/ml.

Tabela 1. Prognozične skupine glede na padec vrednosti za prostato specifičnega antigena (PSA) 7 mesecev po začetku zdravljenja z odtegnitvijo androgenov (ADT, angl. androgen deprivation therapy).

Prognozična skupina	Vrednost PSA 7 mesecev po uvedbi ADT (ng/ml)	Srednje preživetje (meseči)
dobra	≤ 0,2	75
srednja	0,2 - 4	44
slaba	> 4	13

Na prognozo bolnikov vpliva tudi mesto zasevkov; prognozično najbolj ugodni so zasevki v bezgavkah, manj ugodni kostni in še manj visceralni zasevki.

Pričujoči prispevek se osredotoči na sistemsko zdravljenje, ki se že uporablja v redni klinični praksi kot dodatek ADT, ker je bilo z raziskavami potrjeno, da podaljšuje preživetje bolnikov z mKObRP. Opisane so tudi nekatere raziskave, katerih rezultati bodo v prihodnje še razširili razpon že danih možnosti zdravljenja.

### Zdravljenje z docetakselom in abirateron acetatom

Docetaksel, taksanski citostatik, in abirateron acetat sta zdravili, ki sta trenutno v Evropi registrirani za zdravljenje mKObRP. Dve raziskavi faze III sta dokazali značilno podaljšanje srednjega celokupnega preživetja ob zdravljenju s šestimi ciklusi docetaksela v primerjavi z zdravljenjem samo z ADT. V raziskavi STAMPEDE se je srednje celokupno preživetje podaljšalo z 71 na 81 mesecev (HR 0,78; p=0,006), in v raziskavi CHAARTED s 47,2 na 57,6 mesecev (HR 0,72; p=0,0018). Docetaksel je bil uveden znotraj treh oz. štirih mesecev od začetka ADT. Ob tem se postavlja vprašanje, ali imajo korist od zgodnjega zdravljenja z docetakselom vsi bolniki ali le tisti z velikim bremenom bolezni. Slednje je bilo opredeljeno v raziskavi CHAARTED kot prisotnost štirih ali več kostnih zasevkov, z vsaj enim zunaj medenice in hrbtenice in/ali z visceralnimi (ekstranodalnimi) zasevki. Zadnja analiza podatkov raziskave CHAARTED iz leta 2018 je namreč potrdila podaljšanje preživetja ob velikem bremenu bolezni s 34,4 na 51,2 meseca (HR 0,63; p<0,001), ob majhnem pa ne (HR 1,04; p=0,86). Podobni so rezultati metaanalize, ki je analizirala bolnike iz še ene raziskave zgodnjega zdravljenja z docetakselom (GETUG-AFU15) in bolnike iz raziskave CHAARTED. Najnovejša analiza bolnikov iz raziskave STAMPEDE pa je dokazala podaljšanje celokupnega preživetja v obeh skupinah. Avtorji razliko razla-

gajo tudi s tem, da je bilo v tej raziskavi v primerjavi z drugima dvema bistveno večje število bolnikov s primarno razsejano boleznijo, ki ima agresivnejši potek. V tem primeru priporočajo zgodnje zdravljenje z docetakselom ne glede na breme bolezni.

Abirateron acetat je predzdravilo abiraterona, ki ireverzibilno zavira citokrom p17A1 in tako zavira sintezo androgenov. Ob njegovem jemanju se zveča mineralokortikoidna aktivnost, kar preprečujemo s sočasnim predpisovanjem nizkih odmerkov kortikosteroida. Dve raziskavi faze III sta dokazali podaljšanje preživetja pri bolnikih z mKObRP ob dodatku abirateron acetata in prednizona pri zdravljenju z ADT – raziskava LATITUDE in roka G raziskave STAMPEDE. V raziskavo LATITUDE so bili vključeni bolniki z mKObRP z vsaj dvema od treh visokorizičnih prognozičnih dejavnikov: Gleason vrednost 8 ali več, vsaj trije kostni zasevki ali merljivi visceralni (ne pa nodalni) zasevki. Srednje preživetje se je podaljšalo s 36,5 na 53,3 mesecev (HR 0,66; p<0,0001). V roko G raziskave STAMPEDE so bili vključeni bolniki z na kastracijo občutljivim rakom prostate, ki so imeli visokorizično lokalno napredovalo bolezen, prizadete področne bezgavke ali oddaljene zasevke. Celokupno preživetje v roki z abirateron acetatom in prednizonom je bilo značilno daljše v celotni skupini bolnikov (HR 0,63; p<0,001). Glede na te podatke evropske in ameriške smernice uvrščajo abirateron acetat v kombinaciji s prednizonom kot eno od možnosti zdravljenja mKObRP z najvišjo stopnjo dokazov, ne glede na prisotnost visokorizičnih prognozičnih dejavnikov. Glede na povzetek temeljnih značilnosti zdravil pa je abirateron acetat indiciran le za zdravljenje na novo diagnosticirane bolezni z visokim tveganjem. Neposredna, randomizirana primerjava zdravljenja z docetakselom ali abirateron acetatom pri bolnikih z mKObRP je bila narejena le v raziskavi STAMPEDE, pri kateri so bili v določenem časovnem obdobju vključeni bolniki randomizirani med enega od teh zdravljenj ali v kontrolno roko z le ADT. Rezultati te primerjave niso dokazali statistično značilne razlike v celokupnem in bolezensko specifičnem preživetju ter v incidenci simptomatskih skeletnih dogodkov.

V Sloveniji zdravljenja mKObRP z abirateron acetatom Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije ne financira in ga zato ne izvajamo. V literaturi se sicer pri izbiranju med docetakselom ali abirateron acetatom priporoča, da upoštevamo različen profil neželenih učinkov, trajanje zdravljenja in ceno. Docetaksel najpogosteje povzroča supresijo kostnega mozga, okužbe in periferno nevropatijo, abirateron acetat pa zvišan krvni tlak, hipokaliemijo in okvaro



jeter. Trajanje zdravljenja je ob zdravljenju z docetakselom bistveno krajše – 18 tednov, medtem ko abirateron acetat bolniki prejemajo vse do napredovanja bolezni. Zdravljenje z njim je tudi bistveno dražje.

### **Druge možnosti sistemskega zdravljenja mKObRP**

Letos so bili objavljeni rezultati treh randomiziranih prospektivnih raziskav faze III zdravljenja mKObRP z antiandrogenoma novejšje generacije - apalutamidom (TITAN) in enzalutamidom (ENZAMET, ARCHES). Raziskave so primerjale dodatek apalutamida ali enzalutamida ADT s samo ADT ali s kombinacijo antiandrogena prve generacije in ADT (ARCHES). Njihovi rezultati potrjujejo, da dodatek apalutamida ali enzalutamida ADT značilno podaljšuje preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje. Trenutno pa nimamo dokazov, da bi v taki kombinaciji zdravljenja z dodajanjem docetaksela še dodatno izboljšali celokupno preživetje.

Smernice NCCN (angl. *National Comprehensive Cancer Network*) poleg docetaksela in abirateron acetata v kombinaciji s prednizonom tudi apalutamid in enzalutamid uvrščajo kot eno od možnosti zdravljenja bolnikov z mKObRP, vse z najvišjo stopnjo dokazov. Apalutamid je za to indikacijo že odobrila ameriška agencija za zdravila, ne pa še evropska.

### **Zaključek**

Glede na rezultate raziskav vedno več zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje na kastracijo odpornega raka prostate, podaljšuje preživetje že pri bolnikih z na kastracijo občutljivim rakom. Ob tem se postavlja vprašanje zdravljenja ob napredovanju bolezni oziroma optimalnega vrstnega reda posameznih zdravil in učinkovitosti kombinacij. To odpira nove možnosti za raziskovanje.

### **Literatura**

1. Weiner AB, Netter OS, Morgans AK. Management of metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): an evolving treatment paradigm. *Curr Treat Options Oncol.* 2019; 20: 69.
2. Gravis G, Boher JM, Chen YH, et al. Burden of metastatic castrate naïve

prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: further analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol.* 2018; 73: 847–55.

3. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormone therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from STAMEPE trial. *Ann Oncol.* 2019; 0: 1–12.
4. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamid for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381: 13–24.
5. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamid with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381: 121–31.

# Nemetastatski, na kastracijo odporen rak prostate

Tanja Ovčariček, dr. med.

Dušan Mangaroski, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

## Povzetek

Nemetastatski, na kastracijo odporen rak prostate je opredeljen kot biokemična ponovitev (porast za prostato specifičnega antigena) ob kastracijski vrednosti testosterona po primarnem radikalnem zdravljenju. Na podlagi izsledkov treh velikih prospektivnih kliničnih raziskav, ki so potrdile boljšo učinkovitost dodatka antiandrogenov nove generacije (apalutamid, enzalutamid, darolutamid) k zdravljenju z odtegnitvijo androgenov v primerjavi s placebom za bolnike z visokim tveganjem za pojav oddaljenih zasevkov, se priporočila za klinično prakso spreminjajo v smeri zgodnejše priključitve antiandrogenov nove generacije k zdravljenju z odtegnitvijo androgenov. Evropska agencija za zdravila je apalutamid in enzalutamid že odobrila za zdravljenje bolnikov z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate z visokim tveganjem za pojav oddaljenih zasevkov. V Sloveniji ta zdravila zaenkrat še niso razvrščena za to indikacijo.

## Uvod

Rak prostate večinoma odkrijemo zgodaj, ko je bolezen lokalizirana in ozdravljiva z radikalnim zdravljenjem s kirurgijo ali obsevanjem. Pri manjšem deležu bolnikov pa se bolezen ponovi, bodisi biokemično (porast za prostato specifičnega antigena (PSA)), lahko pa so ob porastu PSA prisotni že oddaljeni zasevki. V 10 letih po radikalnem zdravljenju ima približno 15–30 % bolnikov biokemično ponovitev bolezni. Take bolnike bodisi spremljamo bodisi uvedemo t. i. zgodnje zdravljenje z odtegnitvijo androgenov (angl. *androgen deprivation therapy*, ADT). Mnenja glede uvedbe zgodnjega zdravljenja z ADT ob biokemični ponovitvi so deljena. Takšni bolniki namreč predstavljajo skupino, ki je prognostično zelo heterogena. Izsledki raziskav so pokazali, da imajo bolniki z biokemično ponovitvijo ter podvojitvenim časom PSA  $\leq 10$  mesecev, GS  $\geq 8$

(angl. *Gleason score*) in časom do biokemične ponovitve  $\leq 2$  leti večje tveganje za pojav oddaljenih zasevkov. Triletno preživetje brez pojava oddaljenih zasevkov v tej skupini je 52-%, medtem ko je v skupini bolnikov, ki nimajo zgoraj omenjenih slabih prognostičnih dejavnikov, triletno preživetje 84-%. Takšna stratifikacija bolnikov nam pomaga pri izbiri tistih, ki bodo imeli največjo dobrobit od zgodnje uvedbe ADT in kasneje od antiandrogenov nove generacije. Po drugi strani pa se lahko izognemo škodljivim učinkom ADT pri bolnikih z nizkim tveganjem.

## Opredelitev nemetastatskega, na kastracijo odpornega raka prostate

Po uvedbi zgodnje ADT zaradi biokemične ponovitve bolezen pri večini bolnikov po določenem času napreduje kljub kastracijskim vrednostim testosterona, govorimo o biološki transformaciji v na kastracijo odporno bolezen. Srednji čas do nastopa le-te po uvedbi ADT je 19 mesecev, kar opazujemo pri približno tretjini bolnikov.

Nemetastatski, na kastracijo odporen rak prostate (angl. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*, nmCRPC) je opredeljen kot biokemična ponovitev ob zdravljenju z ADT kljub kastracijski vrednosti testosterona ter z odsotnostjo lokalne ponovitve in zasevkov v regionalne bezgavke ali oddaljenih zasevkov, dokazano z uporabo standardnih slikovnih preiskav (scintigrafija skeleta, računalniška tomografija prsnega koša, trebuha in medenice).

## Zdravljenje bolnikov z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate

Obravnavanje teh bolnikov je dolga leta temeljila na nadaljevanju zdravljenja z ADT do pojava zasevkov, ko k zdravljenju priključimo še druge vrste sistemskega zdravljenja. Veliko bolnikov je dodatno prejelo antiandrogene prve generacije, čeprav ta ukrep nima jasno dokazanega vpliva na preživetje. Takšno klinično prakso pa spreminjajo izsledki treh velikih randomiziranih in s placebom kontroliranih kliničnih raziskav, ki so potrdile boljšo učinkovitost antiandrogenov nove generacije v primerjavi s placebom za zdravljenje bolnikov z nmCRPC.

Zasnova vseh treh raziskav je podobna. V klinične raziskave PROSPER (enzalutamid), SPARTAN (apalutamid) in ARAMIS (darolutamid) so bili vključeni visoko rizični bolniki z nmCRPC (podvojitveni čas PSA (angl. *PSA doubling time*, PSADT)  $\leq 10$  mesecev). Primarni cilj raziskav je bilo preživetje brez metastaz

(angl. *metastasis-free survival*, MFS), ki je danes sprejet in validiran izid raziskav. Raziskave so potrdile statistično pomembno izboljšanje MFS in časa do porasta PSA pri bolnikih z visoko rizičnim nmCRPC, zdravljenimi z enzalutamidom/apalutamidom/darolutamidom, v primerjavi s placebom. V raziskavi SPARTAN je bil preučevan tudi vpliv učinkovitosti apalutamida na zdravljenje z naslednjo linijo sistemskega zdravljenja. Bolniki z nmCRPC, ki so prejeli apalutamid, so imeli za 51 % relativno manjše tveganje za napredovanje bolezni na zdravljenju, ki je sledilo po progresu bolezni, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Zaenkrat rezultati teh raziskav še niso potrdili statistično pomembnega vpliva na celokupno preživetje, vendar so rezultati za dokončno oceno še nezreli. Tako evropska kot ameriška agencija za zdravila sta ta zdravila že odobrili za zdravljenje bolnikov z nmCRPC. V Sloveniji zdravljenje s temi zdravili še ni razvrščeno za bolnike z nmCRPC (tabela 1). Pri bolnikih z nizkim tveganjem za oddaljene zasevke ostajata nadaljevanje z ADT in spremljanje najbolj primerni možnosti zdravljenja.

Ne glede na dobre rezultate učinkovitosti in varnosti je treba izpostaviti, da bolniki z nmCRPC nimajo simptomov bolezni, zato lahko zdravljenje z zdravili pomembno vpliva na njihovo kakovost življenja. Poleg tega je rak prostate pogosto bolezen starejših, krhkih bolnikov, ki so bolj dojemljivi za različne zaplete zdravljenja. V kliničnih raziskavah je bila uporaba enzalutamida/apalutamida povezana z več neželenimi učinki v primerjavi s placebom, zlasti z utrujenostjo, arterijsko hipertenzijo, srčno-žilnimi zapleti, kognitivnimi motnjami, izpuščaji, konvulzijami in padci. Darolutamid je antiandrogen z drugačno strukturo, slabše prodira čez krvno-možgansko bariero, zato ima v primerjavi z enzalutamidom/apalutamidom drugačen profil neželenih učinkov, z manj neželenih učinkov zlasti na centralni živčni sistem (kognitivne motnje, vrtočlavlje ipd.). Tudi specifični neželeni učinki, značilni za antiandrogene nove generacije, so bili manj pogosti kot v raziskavah z enzalutamidom/apalutamidom. V skupinah bolnikov, ki so prejeli enzalutamid/apalutamid/darolutamid, v primerjavi s placebom ni bilo večjih razlik glede prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov. Po drugi strani pa so opažali več smrti, povezanih z zdravljenjem, z enzalutamidom (10 proti 2 bolnikoma) in apalutamidom (10 proti 1 bolniku), večinoma zaradi srčno-žilnih zapletov in okužb.

Zaenkrat še nimamo podatkov o najbolj učinkoviti vrsti zdravljenja ob progresu v metastatsko, na kastracijo odporno bolezen po zdravljenju z antiandrogeni nove generacije.

Tabela 1. Druga generacija antiandrogenov za zdravljenje nemetastatskega, na kastracijo odpornega raka prostate. MFS – angl. *metastasis-free survival*, CI – angl. *confidence interval* (interval zaupanja), PSA – prostatični specifični antigen, NR – angl. *not reached* (ni dosežen).

	APALUTAMID	ENZALUTAMID	DAROLUTAMID
<b>Status odobritve</b>	FDA EMA	FDA EMA	FDA
<b>Odmerjanje</b>	240 mg/dan	160 mg/dan	600 mg 2x/dan
<b>Raziskava faza III</b>	SPARTAN	PROSPER	ARAMIS
<b>MFS proti placebo</b>	<b>40 proti 16,2 mesecev;</b> HR: 0,28 (95 % CI 0,23-0,35)	<b>36,6 proti 14,7 mesecev;</b> HR: 0,29 (95 % CI 0,24-0,35)	<b>40,4 proti 18,4 mesecev;</b> HR: 0,41 (95 % CI 0,34-0,50)
<b>Čas do progressa PSA proti placebo</b>	<b>NR proti 3,7 mesecev;</b> HR: 0,06 (95 % CI 0,05-0,08)	<b>37,2 proti 3,9 mesecev;</b> HR: 0,07 (95 % CI 0,05-0,08)	<b>33,2 proti 7,3 mesecev;</b> HR: 0,13 (95 % CI 0,11-0,16)
<b>Resni neželeni učinki proti placebo</b>	<b>24,8 proti 23 %</b>	<b>24 proti 18 %</b>	<b>24,8 proti 20 %</b>

## Literatura

1. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Intl J Clin Pract.* 2011; 65: 1180–92.
2. El-Amm J, Aragon-Ching JB. The current landscape of treatment in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Med Insights Oncol.* 2019; 13: 1179554919833927.
3. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 2465–74.
4. Fizazi K, Shore N, Tammelo TL, et al. Darolutamide in non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380: 1235–46.
5. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1408–18.

# Sistemsko zdravljenje bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate

Marina Mencinger, dr. med., dr. sci., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

## Povzetek

Cilji sistemskega onkološkega zdravljenja pri bolnikih z razsejanim, na kastracijo odpornim rakom prostate so podaljšanje preživetja, zmanjševanje zapletov zaradi bolezni in ohranjanje kakovosti življenja. Optimalno zaporedje različnih zdravil, ki podaljšujejo preživetje, ni znano. V prispevku so našteje različne vrste zdravil za te bolnike. Opisani so do sedaj poznani klinični, molekularni ter histološki dejavniki, na podlagi katerih se odločamo, katero vrsto zdravljenja oz. katero zaporedje bomo izbrali.

Pogosto rak prostate zaseva v druge organe ob napredovanju lokalizirane in lahko že radikalno zdravljene bolezni, redkeje (pri približno 7 % po podatkih Registra raka Republike Slovenije) pa zasevke ugotovimo ob prvi predstavitvi bolezni. Osnovno zdravljenje teh bolnikov je odtegnitev androgenov (angl. *androgen deprivation therapy*, ADT), kar naredimo s kemično kastracijo (agonisti oz. antagonisti gonadotropin sproščajočega hormona) ali redkeje s kirurško kastracijo. Nekateri bolniki v tem obdobju, ki so ga poimenovali na kastracijo občutljivo obdobje, prejmejo tudi druge vrste zdravljenj, kot je docetaksel ali novejša hormonska zdravila, kot sta abirateron acetat (AA) in enzalutamid (E), slednja v naši državi ta hip nista dostopna za ta namen. Za koga vse so indicirana dodatna zdravila ob ADT, je bolj natančno opisano v drugih poglavjih.

Na kastracijo občutljivi rak prostate kljub ADT pri večini napreduje do neozdravljive bolezni, t. j. do na kastracijo odpornega raka prostate (KORP). KORP je opredeljen s kastracijsko vrednostjo testosterona (< 50 ng/dL), dinamiko rasti za prostato specifičnega antigena (PSA) in /ali na scintigrafiji ali računalniški tomografiji vidnim napredovanjem razsejane bolezni ali pojavom na novo vidnih zasevkov. Mehanizmi napredovanja so v večji meri še vedno povezani

z androgenim signaliziranjem. Prav zato je zdravljenje, ki zavira delovanje androgenov, lahko še naprej učinkovito. Standardne slikovne preiskave, s katerimi dokazujemo zasevke, so računalniška tomografija ter scintigrafija skeleta.

Za metastatski KORP (mKORP) je registriranih več vrst zdravil z različnimi mehanizmi delovanja. Priporočena je doživljenjska kastracija. Za mKORP so indicirani AA in E, kemoterapija (docetaxel, kabazitaksel, platina) ter radionukleotid (Ra223). Kmalu aktualno bo tudi zdravljenje z zaviralci PARP (poli-ADP-riboza polimeraze) pri bolnikih, ki so nosilci mutacij v popravljanih genih za DNA, vendar so zdravila še v fazi odobritve pri ameriški agenciji za zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA). Za razsejane solidne rake, za katere je značilna visoka mikrosatelitna nestabilnost, kar je sicer redkost pri raku prostate, pa je FDA registriral pembrolizumab, zaviralec imunskih nadzornih točk.

Novejši hormonski zdravili, E in AA, sta bili preizkušani v randomiziranih kliničnih raziskavah faze III pred docetakselom (PREVAIL, COU-AA-302) in po docetakselu (AFFIRM, COU-AA-301). V teh raziskavah sta obe zdravili podaljšali preživetje bolnikov z mKORP v primerjavi s placebom oz. kortikosteroidom. V raziskavah, ki sta preučevali učinkovitost AA in E pred docetakselom, so bili vključeni asimptomatski oz. malo simptomatski (nanaša se na bolečine) bolniki. Vendar se približno tretjina bolnikov na tovrstno zdravljenje ne odzove.

Razlog za primarno odpornost na AA in E so lahko različne histološke podvrste raka prostate, ki so slabo odzivne na zdravljenje z novejšimi hormonskimi zdravili, zato je priporočljivo opraviti biopsijo zasevkov, ki pa je invaziven in boleč postopek, neredko pa so mesta zasevkov slabo dostopna (kostni zasevki). Histološko lahko ugotovimo nevroendokrini, drobnocelični, duktalni oz. endometrioidni rak prostate, nemalokrat pa se pojavijo mešane histološke zvrsti. Agresivni rak prostate je definiran s prisotnostjo ene od značilk, kot so litični kostni zasevki, visceralni zasevki, drobnocelična histologija, nizka PSA-vrednost, obsežna bolezen v bezgavkah in/ali visoka vrednost nevroendokrinih označevalcev. Izsledki raziskav so pokazali, da se te zvrsti raka bolje odzovejo na zdravljenje s preparati platine (1).

Nadalje so ugotovili, da je kratek čas odzivnosti na začetno androgeno blokado v t. i. na kastracijo občutljivem obdobju (manj kot šest mesecev) negativen napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje z novejšimi hormonskimi zdravili.

Poleg kliničnih oz. histoloških dejavnikov so poznani tudi molekularni označevalci, ki napovedujejo slabo odzivnost na zdravljenje z AA ali E v kastracijskem obdobju. Tak označevalec je konstitutivno izražena "splice varianta" androgenega receptorja AR-V7. Izsledki metaanalize so pokazali, da je dobiti novjših hormonskih zdravil največja pri AR-V7 (-) bolnikih z mKORP, medtem ko bolniki z AR-V7 (+) mKORP ne odgovorijo na zdravljenje z AA ali E oz. je odgovor pri njih kratkotrajen. Ob napredovanju mKORP pri bolnikih, ki so zdravljeni z AA ali E, lahko izhodiščno AR-V7 (-) cirkulirajoče tumorske celice (CTC) postanejo AR-V7 (+) CTC. To pomeni, da je AR-V7 (+) tudi označevalec sekundarne odpornosti na novejša hormonska zdravila. Kljub tem najdbam pa rutinsko klinično testiranje AR-V7 statusa s CTC zaenkrat ni priporočljivo.

Sekvencioniranje novjših hormonskih zdravil se ne priporoča. V raziskavi, ki je preučevala učinkovitost zaporedij zdravljenj (a: E za AA proti b: AA za E), je bil delež bolnikov, ki je odgovoril z upadom PSA, večji v kohorti a v primerjavi s kohorto b (PSA<sub>50</sub> 34 % proti 3 %). Delež bolnikov, ki odgovori na takšno zaporedje, je generalno nizek, ne glede na vrstni red.

Zdravljenje s kemoterapijo je nedvomno primerna izbira za prvi red zdravljenja simptomatskih bolnikov in bolnikov po dokazanem progresu bolezni ali neodzivnosti na zdravljenje z E ali AA zaradi opisane navzkrižne odpornosti med tema dvema zdraviloma. Docetaksel je citostatik, ki je od vseh omenjenih zdravil najdlje v uporabi pri mKORP. Preizkušan je bil v raziskavi fazi III, kjer je v primerjavi z mitoksantronom podaljšal preživetje bolnikov z mKORP. Drug citostatik, indiciran za bolnike z mKORP, ki so že prejeli docetaksel, je kabazitaksel, predstavnik tretje generacije taksanov, ki se je izkazal za učinkovitejšega od mitoksantrona v raziskavi TROPIC. V randomizirani raziskavi faze IV se je kabazitaksel izkazal kot bolj učinkovit (podaljšan čas do napredovanja bolezni in celokupno preživetje) v primerjavi z E oz. AA pri bolnikih, že zdravljenih z docetakselom, ter enim od novjših hormonskih zdravil, torej v tretjem redu zdravljenja (2). V prvem redu zdravljenja pri bolnikih s slabimi prognostičnimi dejavniki pa v raziskavi faze II, ki je primerjala novejša hormonska zdravila s kabazitakselom, ni bilo razlik v preživetju (3).

Radij-223 je kalcimimetik in je indiciran za bolnike, ki so predhodno že prejeli docetaksel in enega od novjših hormonskih zdravil oz. niso primerni za tovrstna zdravljenja. Ra-223 je podaljšal preživetje bolnikov z mKORP v primerjavi s placebom pri bolnikih z mKORP pred in po docetakselu. Bolniki z

visceralnimi zasevki ter večjimi masami v bezgavkah za tovrstno zdravljenje niso primerni, saj zdravilo nima prijemališča izven kosti.

Ni randomiziranih prospektivnih podatkov, ki bi vodili izbiro prvega reda zdravljenja pri bolnikih, že zdravljenih z docetakselom ali novjšimi hormonskimi zdravili, v obdobju na kastracijo občutljive bolezni. Kratko obdobje do napredovanja bolezni po prejeti zgodnji kemoterapiji pa glede na retrospektivne raziskave govori v prid ponovne izbire kemoterapije, kot je kabazitaksel.

Poleg zdravil, ki so pokazala uspeh pri podaljševanju preživetja, so pri bolnikih s kostnimi zasevki indicirana zdravila, ki zmanjšujejo zaplete zaradi kostnih zasevkov. To sta denosumab ter zoledronska kislina.

Cilji sistemskega onkološkega zdravljenja so podaljševanje preživetja, zmanjševanje zapletov zaradi bolezni in ohranjanje kakovosti življenja. Optimalno zaporedje različnih zdravil ni znano. Edina napovedna dejavnika, uporabna v klinični praksi, sta najdba mutacij v popravljenih genih in mikrosatelitna nestabilnost. Zelo malo je randomiziranih raziskav, ki so primerjale med seboj različne vrste zdravil, ki prinašajo podaljšano preživetje. O vrsti in zaporedju zdravil se zato onkologi v praksi odločamo na podlagi dejavnikov, kot so prisotnost bolečin, mesto in obseg zasevkov, dolžina predhodnega zdravljenja, odgovor na predhodno zdravljenje, histološka podvrsta tumorja, način vnosa zdravila, neželeni učinki, pridružene bolezni, splošna zmogljivost bolnika, pot in pogostnost dajanja zdravila, interakcije med zdravili ter želje posameznih bolnikov (4, 5).

## Literatura

1. Beltran H, Tomlins S, Aparicio A, et al. Aggressive variants of castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2014; 20: 2846–50.
2. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 [v tisku 2019].
3. Chi KN, Taavitsainen S, Iqbal N, et al. A randomized phase 2 study of cabazitaxel (CAB) vs (ABI) abiraterone or (ENZ) enzalutamide in poor prognosis metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29 (suppl\_8): viii271–302.
4. Dawson NA. Overview of the treatment of castration-resistant prostate

cancer (CRPC) [internet]. UptoDate; 2019 [citirano 2019 Aug 12]. Dosegljivo na: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-castration-resistant-prostate-cancer-crpc?search=Overview%20of%20the%20treatment%20of%20castration-resistant%20prostate%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=1-150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-castration-resistant-prostate-cancer-crpc?search=Overview%20of%20the%20treatment%20of%20castration-resistant%20prostate%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1)

5. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer (Version 2.2019) [internet]. NCCN; 2019 [citirano 2019 Oct 12]. Dosegljivo na: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/17/5/article-p479.xml>

## Starostnik z rakom prostate – pogled urologa

Asist. Jure Bizjak, dr. med., FEBU, Klinični oddelek za urologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

---

### Povzetek

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških in s staranjem populacije incidenca strmo narašča. Vsi raki prostate niso enako agresivni, zato je zdravljenje odvisno od rizičnosti bolezni. Pri starostnikih (nad 70 let) z rakom prostate je zdravljenje individualizirano, zato je treba upoštevati splošno zdravstveno stanje bolnika in ne starosti bolnika. V ta namen uporabljamo validirane vprašalnike, ki nam pomagajo pri odločitvi o agresivnosti zdravljenja. S tem se izognemo prekomernemu zdravljenju bolezni in zapletom, ki so s tem povezani, ali premalo agresivnemu zdravljenju in posledicam napredovanja bolezni ter smrti zaradi raka.

### Uvod

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških v razvitem svetu. Srednja starost ob postavitvi diagnoze je 66 let, 69 % vseh moških, ki ima raka prostate, umre pri starosti nad 75 let. Incidenca in smrtnost s starostjo strmo naraščata, zaradi tega je pričakovati, da se bo breme raka prostate s staranjem populacije eksponentno povečalo.

### Ocena zdravstvenega stanja

Pri starostnikih (nad 70 let) moramo upoštevati tako tveganje zaradi prekomernega zdravljenja kot tudi tveganje zaradi premalo agresivnega zdravljenja. Pri tem moramo upoštevati še oceno zdravstvenega stanja, spremljajoče bolezni in kognitivne funkcije. Upoštevanje samo starosti bolnika ne omogoča učinkovitega zdravljenja.

Leta 2014 je SIOG (angl. *International Society of Geriatric Oncology*) predstavil priporočila, ki so jih prevzele številne smernice – EAU (angl. *European Associa-*

tion of Urology), ESTRO (angl. *European Society for Radiotherapy and Oncology*).

Evropske urološke smernice, ki so prevzele priporočila SIOG, priporočajo, da se zdravstveno stanje starostnika oceni s pomočjo vprašalnika G8 (angl. *Geriatric 8*) (priloga 1, stran 100). Zdravi starostniki z vsoto G8 > 14 (na skali od 0 do 17) ter slabotni starostniki s popravljivo okvaro in po razrešitvi te okvare morajo dobiti enako zdravljenje kot mlajši bolniki. Slabotni bolniki z ireverzibilno okvaro so primerni za prilagojeno zdravljenje, medtem ko tisti starostniki, ki so preveč bolni, prejmejo paliativno zdravljenje, ko je to potrebno.

Bolniki z vsoto G8 ≤ 14 morajo pridobiti celotno geriatrično oceno (CGO) z določitvijo komorbidnosti, z oceno prehranskega stanja, kognitivne in fizične funkcije in z ugotovitvijo, ali so okvare reverzibilne.

## Zdravljenje raka prostate pri starejših bolnikih

### Lokalizirana bolezen

Zdravljenje je odvisno od vrste raka. Ločimo tri skupine: nizko rizični rak, srednje rizični in visoko rizični rak prostate. Ocena pričakovane življenjske dobe in zdravstvenega stanja sta pomembna pri kliničnem odločanju glede zdravljenja raka prostate. Z aktivnim zdravljenjem pridobijo predvsem bolniki s srednje in visoko rizičnim rakom, ki imajo dolgo pričakovano preživetje ter bolniki z lokalno napredovalo boleznijo v sklopu multimodalnega zdravljenja. Za aktivno zdravljenje lokalnega raka se odločimo, kadar je pričakovana življenjska doba več kot 10 let.

### Radikalna prostatektomija

Cilj radikalne prostatektomije je odstranitev raka in, kadar je mogoče, ohranitev kontinence in potence. Operacija obsega odstranitev prostate z intaktno kapsulo in seminalnimi vezikulami ter formacijo anastomoze med mehurjem in sečnico. Pelvično limfadenektomijo opravimo, če je po nomogramih verjetnost zajetja pelvičnih bezgavk več kot 5%. Operacijo lahko izvedemo na tri načine: odprto, laparoskopsko ali robotsko asistirano. Zaenkrat še ni verodostojnih študij, ki bi potrdile prednost ene izmed naštetih metod. Vse bolj pa se robotsko asistirana prostatektomija uveljavlja kot zlati standard, ker je me-

toda minimalno invazivna, hospitalizacija je dokazano krajša, manjša je tudi izguba krvi.

Smrt in zapleti, ki nastanejo po radikalni prostatektomiji, so večinoma posledica komorbidnosti pri starostnikih, medtem ko sta inkontinenca in erektilna disfunkcija odvisni predvsem od starosti bolnika.

### Obsevanje

Obsevanje priporočamo bolnikom z lokaliziranim rakom ali lokalno napredovalim rakom, ki zavračajo kirurško zdravljenje ali si želijo zdravljenje z obsevanjem. Priporočamo ga bolnikom, ki imajo pri digitorektalnem pregledu fiksirano prostato ali na videz neoperabilno prostato glede na magnetnoresonančno preiskavo. Obsevanje pride v poštev tudi ob lokalnem recidivu ali v sklopu multimodalnega zdravljenja pri visoko rizičnem lokalno napredovalnem raku prostate.

### Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov

Pri bolnikih z visoko rizičnim nemetastatskim rakom prostate, ki so preslabotni za kurativno zdravljenje, ima takojšnje zdravljenje z odtegnitvijo androgenov (angl. *androgen deprivation therapy*, ADT) omejeno vlogo. Izboljša celokupno preživetje, vendar ne za raka specifično preživetje. Priporočeno je pri bolnikih z izhodiščnim za prostato specifičnim antigenom (PSA) > 50 ali pri bolnikih s podvojitvenim časom PSA < 12 mesecev pri PSA 8–50 ng/ml.

### Opazovanje in nadzorovano opazovanje

Pri bolnikih z nizko rizično boleznijo, kjer je preživetje ocenjeno na < 10 let, je indicirano opazovanje. Pri bolnikih z nizko rizičnim rakom prostate, kjer je preživetje ocenjeno > 10 let, pa je indicirano aktivno opazovanje z možnostjo kurativnega zdravljenja ob napredovanju bolezni.

## Napredovali rak prostate

### *Metastatski, na kastracijo občutljiv rak prostate*

Do leta 2014 je bilo hormonsko zdravljenje zlati standard pri zdravljenju metastatske bolezni. V zadnjem času so študije dokazale učinkovitost kombinacije docetaksele z ADT. Takšna kombinacija je priporočljiva za starostnike, ki so sposobni zdravljenja z docetakselom in imajo veliko tumorsko breme.

### *Metastatski, na kastracijo odporen rak prostate*

Ko postane rak prostate odporen na kastracijo, se ADT nadaljuje. Pozorni moramo biti na tveganje za osteoporozo in zlome v sklopu stranskih učinkov ADT. Zato pri teh bolnikih merimo kostno gostoto in jih ustrezno zdravimo z nadomestki kalcija, vitaminom D, bisfosfonati ali denozumabom.

## Zaključek

Urološki pristop pri starostnikih v dobrem telesnem stanju mora biti enak kot pri mlajših bolnikih in mora temeljiti na mednarodnih priporočilih. Starejše bolnike obravnavamo individualno glede na splošno zdravstveno stanje in ne glede na starost.

Ocena zdravstvenega stanja mora vsebovati validirane vprašalnike (G8), oceno komorbidnosti, kognitivnih in fizičnih funkcij in prehransko stanje (ocena izgube telesne teže). Kadar so bolniki slabotni ali imajo številne komorbidnosti, je potrebna celotna geriatrična obravnava.

## Literatura

1. Professionals S-O. EAU Guidelines: Prostate Cancer [internet]. Uroweb. [citirano 2019 Oct 9]. Dosegljivo na: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
2. Droz JP, Albrand G, Gillessen S, et al. Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. *Eur Urol.* 2017; 72: 521–31.
3. Liu D, Lehmann HP, Frick KD, et al. Active surveillance versus surgery for low risk prostate cancer: a clinical decision analysis. *J Urol.* 2012; 187 (4): 1241–6.

4. Hamilton AS, Albertsen PC, Johnson TK, et al. Trends in the treatment of localized prostate cancer using supplemented cancer registry data. *BJU Int.* 2011; 107: 576–84.
5. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol.* 2012; 23 (8): 2166–72.
6. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One.* 2014; 9: e115060.



# Starostnik z rakom prostate – zdravljenje z obsevanjem

Asist. mag. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

## Povzetek

Priporočila za obsevanje fit starostnika z rakom prostate se ne razlikujejo od priporočil za zdravljenje ostalih moških z rakom prostate. Pri obravnavi ostalih starostnikov je pred odločitvijo o zdravljenju smiselna obravnava pri geriatru.

## Uvod

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških, njegova incidenca narašča s starostjo in je največja v starosti 65–70 let. Starejši bolniki imajo lahko številne pridružene bolezni, zato je pred odločitvijo o vrsti zdravljenja treba oceniti njihovo zdravstveno stanje. V sklopu Mednarodnega združenja za geriatrično onkologijo (angl. *International Society of Geriatric Oncology*, SIOG) so izšla priporočila za zdravljenje moških z rakom prostate po 70. letu.

## Ocena starostnika

Starost vpliva na odločitev o vrsti zdravljenja. Pomembna ni le kronološka starost, temveč in predvsem biološka starost bolnika. Poleg ocene o pričakovanem preživetju, ki je pogojena s strani bolnikove psihofizične kondicije, na odločitev o vrsti zdravljenja vplivajo še drugi pomembni dejavniki, kot so stadij bolezni, socialno okolje, bolnikove želje in zdravnikova ocena. Kot pomoč pri oceni zdravstvenega stanja in kognitivne funkcije starostnika in s tem o vrsti obsevalnega zdravljenja, nam pomagajo različna orodja, kot sta to geriatrijski G8 presejalni test (priloga 1) in mini-kognitivni test (mini-COG test, priloga 2). Primerna sta za ambulantno uporabo. Izvaja ju lahko za to usposobljena sestra, potrebni čas za izvedbo znaša 10 minut.

S pomočjo teh orodij lahko starostnike razdelimo v štiri skupine (slika 1):

1. zdrav, fit,

2. krhek (angl. *frail*),
3. slaboten in
4. s terminalno boleznijo.

Doseženo število točk pri testu  $G8 \leq 14/17$  pomeni večjo verjetnost za zaplete, svetuje se napotitev h geriatru. Mini-COG služi za kognitivno oceno bolnika. Število zbranih točk  $< 3/5$  pomeni kognitivno motnjo, treba je izključiti demenco. Zdravega, fit starostnika zdravimo z obsevanjem na enak način kot njegovega mlajšega vrstnika. Krhek starostnik je lahko kandidat za radikalno zdravljenje z obsevanjem ob primerni geriatrični podpori in terapiji. Slabotnega starostnika lahko zdravimo z modificiranim pristopom, medtem ko je bolnik s terminalno boleznijo kandidat za simptomatsko zdravljenje. Nekatere vrste zdravljenja z obsevanjem, ki so jih uporabili v velikih randomiziranih raziskavah, ki so vključevale tudi večje število starostnikov z različnimi stadiji raka prostate, so navedene spodaj.

## Zdravljenje lokalizirane bolezni z obsevanjem

Pri zdravem, fit starostniku z visoko in srednje rizičnim rakom prostate agresivno zdravljenje odtehta pričakovane stranske učinke zdravljenja. 71 % vseh smrti, povezanih z rakom prostate, je ravno v starostni skupini  $\geq 75$  let in to navkljub večji smrtnosti na račun pridruženih bolezni. Obsevanje se, če je le možno, kombinira s hormonskim zdravljenjem. Starost ne vpliva na povečanje genitourinarne ali gastrointestinalne toksičnosti. V raziskavi CHHiP (angl. *Conventional versus Hypofractionated High-dose intensity-modulated radiotherapy for Prostate cancer*) je bila srednja starost bolnikov 69 let (razpon 48–85 let), večina je imela srednje rizičen rak prostate. Klasično obsevanje 74 Gy v 37 frakcijah so primerjali s hipofrakcioniranim režimom 60 Gy v 20 frakcijah. Akutna toksičnost je bila večja za danko, pozne posledice pa so bile primerljive za obe roki, 5-letno preživetje z biokemično kontrolo bolezni pa celo boljše v skupini nad 69 let.

Zdravljenje krhkega starostnika je lahko ob ustrezni geriatrični obravnavi in podpori načeloma enako zdravljenju zdravega starostnika. Glede na pridružene bolezni in rizičnost raka prostate se lahko odločimo za krajši režim lokalnega zdravljenja z obsevanjem (hipofrakcionacija). Ob kognitivnih težavah velja razmisliti glede uvedbe hormonskega zdravljenja.

## Zdravljenje lokalno napredovale bolezni z obsevanjem

Bolniki z lokalno napredovalim rakom prostate stadija T3/4, N1 so imeli v različnih raziskavah v obsevalni volumen poleg prostate/ležišča prostate vključene tudi pelvične bezgavke. V večstopenjsko raziskavo STAMPEDE (angl. *Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy*) so bili vključeni tudi bolniki z lokalno napredovalim rakom prostate, srednja starost je bila 66 let (interkvartilni razpon 61–72 let), v 82 % so bile v obsevalno polje vključene pelvične bezgavke. Stranski učinki v skupini, ki je imela obsevane pelvične bezgavke, so bili podobni kot v skupini brez obsevanja pelvičnih bezgavk. Obsevanje je izboljšalo preživetje brez ponovitve bolezni tako v skupini No z negativnimi bezgavkami (HR (angl. *hazard ratio*) 0,33; 95-% interval zaupanja 0,18–0,61) kot v skupini N+ s pozitivnimi bezgavkami (HR 0,48; 95-% interval zaupanja 0,29–0,79).

## Zdravljenje oligometastatske bolezni z obsevanjem

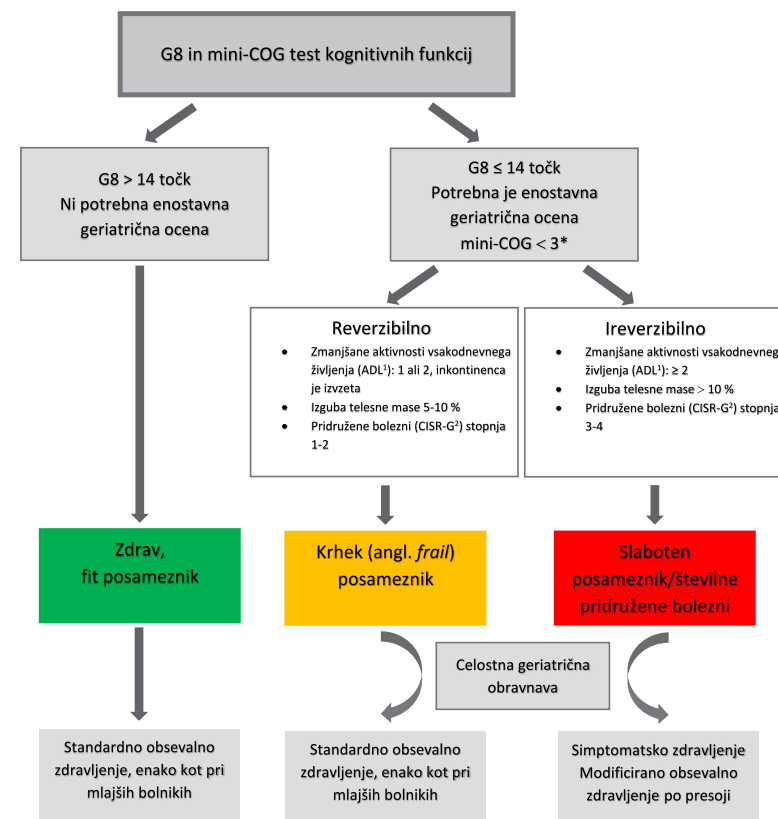
Lokalno obsevanje prostate pri izbranih bolnikih z oligometastatsko boleznijo (do trije skeletni zasevki, brez visceralnih zasevkov) lahko izboljša celokupno preživetje. V podraziskavi STAMPEDE pri bolnikih z novo odkritim, metastatskim (M1), hormonsko odvisnim rakom prostate so bili v obsevalno skupino vključeni tudi starejši bolniki, srednja starost 68 let (razpon 45–87 let). Obsevanje je potekalo enkrat tedensko, 6 Gy/frakcijo, do skupne doze 36 Gy na področje prostate, ali pa 50 Gy v 20 frakcijah. V skupini obsevanih bolnikov je obsevanje izboljšalo preživetje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje. Stranski učinki so bili opisani pri približno 5 % bolnikov. Akutnih stranskih učinkov na mehur in danko je bilo manj v skupini, ki je prejela obsevanje enkrat tedensko.

## Zaključek

Rak prostate je najpogostejši rak starejših moških. Pri odločitvi glede zdravljenja z obsevanjem si lahko pomagamo z enostavnimi orodji, ki so namenjena hitri oceni bolnikovega zdravstvenega stanja in kognitivne funkcije. Tako lahko starostnike razdelimo na tiste, ki so zdravi in primerni za radikalno zdravljenje z obsevanjem, in na krhke ter slabotne posameznike, pri katerih je potrebna dodatna geriatrična obdelava. Ob reverzibilnih težavah lahko krhke starostnike ob primerni geriatrični podpori zdravimo radikalno, ob ireverzi-

bilnih težavah pa prihaja v poštev simptomatsko zdravljenje in modificiran način obsevanja po presoji.

**Slika 1.** Drevo odločanja o vrsti obsevanja na podlagi hitrih testov G8 in mini-COG (prilagojeno za obsevanje iz Droz et al.).



\*Smiselna je napotitev k nevrologu za izključitev/potrditve demence.

<sup>1</sup>ADL Aktivnosti vsakodnevnega življenja (angl. *Activities of Daily Living*)

1. Hranjenje
2. Oblačenje
3. Umivanje/kopanje
4. Kontinenca urina in blata
5. Odvajanje
6. Pomičnost iz postelje

<sup>2</sup>CISR-G Kumulativna ocena bolezni - geriatrija (angl. *Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics*)

- Stopnja 0 – ni težav  
 Stopnja 1 – blage težave, ali večja težava v preteklosti  
 Stopnja 2 – zmerno težave, ki onesposobljajo posameznika, potrebno je zdravljenje  
 Stopnja 3 – hude/ves čas prisotne težave, ki onesposobljajo posameznika/nekontrolirane kronične težave  
 Stopnja 4 – zelo hude težave, potrebno je nujno zdravljenje/dokončna okvara organa/huda motnja delovanja in okvara funkcije organa

## Priloga 1. Orodje G8 za presejanje (iz Soubeyran et al.)

Ali je v preteklih 3 mesecih prišlo do zmanjšane vnosa hrane zaradi pomanjkanja apetita, prebavnih težav, težav z žvečenjem ali požiranjem?	Hudo zmanjšanje vnosa hrane	0
	Zmerno zmanjšanje vnosa hrane	1
	Vnos hrane ni zmanjšan	2
Izguba telesne mase v zadnjih 3 mesecih?	> 3 kg	0
	Ne ve	1
	Med 1-3 kg	2
	Brez izgube	3
Pokretnost	Vezan na posteljo ali stol	0
	Sposoben vstati iz postelje/stola, ne gre ven	1
	Gre ven	2
Nevrofiziološke težave	Huda depresija ali demenca	0
	Zmerna demenca	1
	Brez nevrofizioloških težav	2
Indeks telesne mase (ITM)	ITM < 19 kg/m <sup>2</sup>	0
	ITM 19 do < 21 kg/m <sup>2</sup>	1
	ITM 21 do < 23 kg/m <sup>2</sup>	2
	ITM ≥ 23 kg/m <sup>2</sup>	3
Ali jemlje več kot 3 predpisana zdravila na dan?	Da	0
	Ne	1
Kako bolnik ocenjuje svoje zdravstveno stanje, če se primerja z ostalimi ljudmi svoje starosti?	Ne tako dobro	0
	Ne ve	0,5
	Enako dobro	1
	Boljše	2
Starost	≥ 86 let	0
	80-85 let	1
	< 80 let	2

## Priloga 2. Presejalno orodje mini-COG kognitivnih funkcij pri starostnikih (iz Borson et al.)

### Korak 1: Registracija treh besed

Glejte direktno v osebo in recite: »Prosim, poslušajte pazljivo. Povedal/a vam bom tri besede, ki jih ponovite za menoj in si jih poskusite zapomniti. Te besede so (izberite jih iz seznama spodaj). Prosim, povejte mi jih sedaj.«

Če oseba besed ni zmožna ponoviti po treh poskusih, pojdite na korak 2.

Naslednji seznam besed so uporabili v več raziskavah. Ob ponovitvah uporabite alternativni seznam besed.

Seznam 1	Seznam 2	Seznam 3	Seznam 4	Seznam 5	Seznam 6
banana	voditelj	vas	reka	kapitan	hčerka
sončni vzhod	letni čas	kuhinja	narod	virt	nebesa
stol	miza	dojenček	prst	slika	gora

### Korak 2: Risanje ure

Recite: »Sedaj želim, da mi narišete uro. Najprej napišite vse številke na uri. Ko to storite, pokažite z roko, kje na uri je 10 minut čez 11.«

Uporabite v naprej natisnjene kroge. Ponovite navodila, če je potrebno, ker to ni test spomina. Nadaljujte s korakom 3, če ura ni dokončana v treh minutah.

### Korak 3: Priklic treh besed

Pozovite osebo naj vam pove tri besede iz koraka 1. Recite: »Katere tri besede sem vas prosil/a, da si zapomnite? Zaznamujte si seznam uporabljenih besed in besede, ki vam jih je oseba naštel.«

### Točkovanje

Priklic besed 0-3 točke

= 1 točka za vsako spontano priklicano besedo brez čakanja

Risanje ure 0-2 točki

= 2 točki: pravilna ura

Pravilna ura ima vse številke na številčnici v pravilnem zaporedju, na približno pravih mestih (na primer 12, 3, 6 in 9 so na vsaki četrtini kroga), brez manjkajočih ali podvojenih števil. Z roko pokaže 11 in 2 (11:10). Dolžina prstov za veliki in mali kazalec nista pomembni.

= 0: oseba odkloni ali ni zmožna narisati ure

Skupno število točk

= iz risanja ure in priklica besed

< 3 točke pozitiven presejalni test za demenco

Veliko oseb s klinično pomembno kognitivno disfunkcijo lahko doseže višje število točk. Večjo občutljivost dosežemo, če je meja za skupno število doseženih točk < 4 (služi kot pomoč po bolj poglobljeni oceni kognitivnih funkcij).

## Literatura

1. Droz JP, Albrand G, Gillessen S, et al. Management of prostate cancer in elderly patients: recommendations of a task force of the international society of geriatric oncology. *Eur Urol.* 2017; 72: 521–31.
2. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Assoc Urol.* 2016: 1–146.
3. Soubeyran P, Bellera C, Goyard, J et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One.* 2014; 9: e115060.
4. Borson S, Scanlan JM, Chen P, et al. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51: 1451–4.
5. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1047–60.

## Starostnik z rakom prostate – pogled internista onkologa

Nataša Snoj Šarvari, dr. med., Sektor internistične onkologije,  
Onkološki inštitut Ljubljana

---

### Povzetek

Zdravljenje starostnikov z rakom prostate mora temeljiti na oceni zdravstvene stanja in na podlagi njihovih želja in ne izključno na kronološki starosti. Za ugotavljanje krhkosti bolnikov sta kot presejalna testa priporočljiva vprašalnik G8 in mini-COG. Bolnike z rakom prostate na osnovi presejalnih testov razvrstimo v tri skupine: bolniki zadovoljivega zdravja, ranljivi in krhki bolniki. Bolnike zadovoljivega zdravja zdravimo po enakih načelih, ki veljajo za splošno populacijo bolnikov z rakom prostate, medtem ko ranljivim in krhkim bolnikom ponudimo prilagojeno sistemsko zdravljenje in paliativno zdravljenje. Skupini ranljivih in krhkih bolnikov imata največje koristi od celostne geriatrične obravnave in intervencije. Za vse starostnike z na kastracijo odpornim razsejanim rakom prostate priporočamo vključitev v zgodnjo paliativno obravnavo.

### Epidemiologija

Srednja starost bolnikov z rakom prostate ob postavitvi diagnoze je 66 let. Veliko starejši so bolniki, ki jih obravnavamo internisti onkologi, to so bolniki z razsejano boleznijo. Srednja starost bolnikov z rakom prostate ob smrti pa je 80 let. Torej zdravljenje razsejanega raka prostate pomeni pretežno zdravljenje starostnikov, pri katerih odločitev o vrsti zdravljenja ne sme temeljiti zgolj na kronološki starosti, ampak predvsem na splošnem zdravstvenem stanju in morebitnih željah bolnika.

### Pristop k starostniku z rakom prostate

Vse bolnike z rakom prostate, stare 75 let in več, razdelimo na tri skupine: bolniki zadovoljivega zdravja, ranljivi in krhki. Na podlagi te razvrstitve načrtujemo zdravljenje: za bolnike zadovoljivega zdravja priporočamo standardno

zdravljenje, ne glede na kronološko starost, medtem ko krhkim bolnikom ponudimo prilagojeno in paliativno zdravljenje. Ranljivi bolniki lahko s pomočjo celostne geriatrične ocene in intervencije preidejo v skupino bolnikov zadovoljivega zdravja. Prav tako lahko krhki bolniki preidejo preko skupine ranljivih v skupino bolnikov zadovoljivega zdravja. Prehod med skupinami je seveda možen tudi v obratni smeri (čas, agresivno zdravljenje).

### Presejalni testi

Bolnike v omenjene skupine razvrstimo s pomočjo presejalnih testov; priporočena sta vprašalnik G8 in mini-COG. Z njimi prepoznamo skupino bolnikov ustreznega zdravja, ki ne potrebujejo geriatrične obravnave.

Vprašalnik G8 je sestavljen iz ocene osmih enot splošnega zdravja: vnos hrane, izguba telesne teže, pokretnost, nevropsihološke težave, indeks telesne mase (angl. *body mass index*, BMI), polifarmacija, samoocena zdravja in kronološka starost. Prvih pet predstavlja modificirano geriatrično oceno. Kadar bolnik doseže več kot 14 od 17 možnih točk, ga uvrstimo v skupino zadovoljivega zdravja.

Mini-COG je kognitivni test, sestavljen iz testa risanja ure in testa pomnjenja treh besed. Če bolnik doseže 3 ali manj od 5 možnih točk, je potrebna nadaljnja diagnostika zaradi možnosti demence.

Z oceno odvisnosti od pomoči drugih (angl. *activities of daily living*, ADL), spremljajočih bolezni in prehranskega stanja lahko v grobem ločimo skupino ranljivih in skupino krhkih bolnikov. Skupini ranljivih in krhkih bolnikov predstavljata populacijo bolnikov, ki ima največjo korist od celostne geriatrične obravnave.

### Zgodnja paliativna obravnava

Za vse starostnike z na kastracijo odpornim razsejanim rakom prostate priporočamo vključitev v zgodnjo paliativno obravnavo.

### Zdravljenje nerazsejanega, na kastracijo odpornega raka prostate

Apalutamid, enzalutamid in darolutamid so značilno podaljšali preživetje bolnikov z nerazsejanim, na kastracijo odpornim rakom prostate pri vseh skupinah bolnikov, vključno s starostniki, starejšimi od 75 let. Med neželenimi učinki apalutamida in enzalutamida so tudi padci in zlomi, kar lahko močno vpliva na kakovost in dolžino življenja starostnikov, predvsem pa na njihovo odvisnost od pomoči drugih. Kljub temu pa je bila kakovost življenja pri bolnikih, ki so prejeli apalutamid ali enzalutamid, boljša. Dalorutamid ni bil povezan z večjim številom padcev, kognitivnim upadom in hipertenzijo, prav tako ima malo interakcij z drugimi zdravili, zato je še posebej primeren za starostnike z nerazsejanim, na kastracijo odpornim rakom prostate.

### Zdravljenje razsejanega raka prostate

#### *Kastracijsko odvisna bolezen*

Ob velikem bremenu bolezni pri bolnikih v dobrem zdravju priporočamo zgodnjo uvedbo docetaksela. Pri tem je potreben razmislek glede uporabe primarne profilakse z rastnimi dejavniki za nevtrofilce. Bolnike v dobrem zdravju, ki sodijo v visoko rizično skupino, lahko zdravimo tudi z abirateron acetatom v kombinaciji z metilprednizolonom, vendar pa pri tem še posebej poudarjamo da je potrebno skrbno predvideti pričakovane neželene učinke zdravljenja pri posamezniku.

Pri preostalih skupinah bolnikov standardno zdravljenje predstavlja kastracija brez dodatnega specifičnega zdravljenja, usmerjenega proti raku.

#### *Kastracijsko neodvisna bolezen*

Docetaksel v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne je primerno zdravljenje za bolnike v dobrem zdravju, ob presoji uporabe primarne zaščite z rastnimi dejavniki za nevtrofilce. Za skupino občutljivih bolnikov enak režim zdravljenja pride le redko v poštev, priporočamo prilagojeno zdravljenje, lahko docetaksel 50mg/m<sup>2</sup> v dvotedenskih intervalih. Za režim zdravljenja pa se odločimo na podlagi celovite geriatrične ocene in po geriatričnih ukrepih.

V prvi liniji zdravljenja sta primerni izbiri tudi abirateron acetat in enzalutamid. Bolnike, ki so že prejeli docetaksel, lahko v drugi liniji zdravimo s kabazitakselom, priporočen odmerek je 20 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne, abirateron acetatom ali enzalutamidom. Modificirane sheme kabazitaksela (10 mg/m<sup>2</sup> tedensko, 16 mg/m<sup>2</sup> dvotedensko ob podpori rastnih dejavnikov za nevtrofilce) potrebujejo dodatne raziskave, zlasti v populaciji starostnikov.

Stari bolniki z rakom prostate, ki nimajo visceralnih zasevkov ali večjega bremena bolezni v bezgavkah in imajo bolezen pretežno lokalizirano v kosteh ter so prejeli prvo linijo zdravljenja in so po zdravljenju z docetakselom, so primerne za zdravljenje z Ra223. Ra223 torej priporočamo po drugi liniji zdravljenja, v prvi liniji pa kadar bolniki niso primerni za drugo zdravljenje. Ra223 ima manj neželenih učinkov kot kemoterapija, zmanjša potrebo po hospitalizacijah, zato je še posebej primeren za starostnike z razsejanim rakom prostate.

Sicer ne poznamo najbolj optimalnega zaporedja uporabe razpoložljivih zdravil, vendar se zaradi navzkrižne rezistence novejših hormonskih zdravil priporoča zamenjava mehanizma delovanja v naslednji liniji, to je uporaba kemoterapije ali Ra223 (za bolnike z boleznijo v kosteh). Žal še ni biomarkerjev, ki bi se lahko uporabljali v vsakdanji praksi pri izbiri zdravljenja za starostnike z rakom prostate.

### **Obvladovanje neželenih učinkov pri sistemskem zdravljenju starostnikov z rakom prostate**

Že sama kastracija ima številne in zelo pogoste neželene učinke, med katerimi so za starostnike najpomembnejši: miokardni infarkt, srčno-žilni dogodki, metabolni sindrom, diabetes, debelost, dislipidemija, akutna ledvična insuficienca ter osteoporoza in zlomi. Kastracija naj ne bi povzročala kognitivnega upada. Pri vseh bolnikih, zdravljenih s kastracijo, priporočamo meritev kostne gostote, prejemanje vitamina D in ob nezadostnem vnosu s hrano tudi kalcija. Ob visoki ogroženosti za zlome svetujemo uvedbo denosumaba (60 mg s.c./6m).

Pri sistemskem zdravljenju starostnikov z razsejanim rakom prostate moramo biti še posebej pazljivi na interakcije med zdravili. Neželene učinke moramo aktivno preprečevati. Pred pričetkom sistemskega zdravljenja priporočamo kardiološko oceno, ureditev krvnega pritiska in eventualne hipokaliemije. Med

zdravljenjem je treba spremljati število belih krvničk, vrednosti transaminaz, kalija, glukoze in krvnega pritiska.

Priporočamo prilagojeno telesno aktivnost bolnikov z razsejanim rakom prostate, saj le ta povečuje kardio-respiratorno kondicijo, mišično moč, vpliva na fizično funkcioniranje, sestavo telesa in zmanjšuje utrujenost.

Priporočila za uporabo rastnih dejavnikov za granulocite pri starostnikih, ki temeljijo na oceni CRASH (angl. *Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients*), niso popolnoma skladna s priporočili ASCO (angl. *American Society of Clinical Oncology*) za uporabo rastnih dejavnikov za granulocite. Njihova uporaba je priporočena pri bolnikih, ki so ocenjeni kot ranljivi, in na podlagi ocene dobrobiti proti neželenim učinkom, za vse ostale bolnike svetujemo uporabo smernic ASCO.

### **Paliativno zdravljenje**

V paliativnem zdravljenju bolnikov z razsejanim rakom prostate uporabljamo radioterapijo, zdravila z delovanjem na kosti, paliativno kirurgijo in zdravila za lajšanje bolečine in drugih znakov bolezni.

### **Zaključek**

Obravnavanje starih z rakom prostate in njihovih svojcev mora potekati v multidisciplinarnem sodelovanju in usklajevanju urologa, internista onkologa, radioterapevta, geriatra, družinskega zdravnika, sester in zdravnika paliativne medicine. Temeljiti mora na oceni zdravstvenega stanja in na podlagi njihovih želja in ne izključno na kronološki starosti. Geriatrična ocena temelji na presejalnih testih za iskanje zdravstvenih težav, nato sledi ocena odvisnosti od pomoči drugih, spremljajočih bolezni in prehranskega stanja. Ocena zdravstvenega stanja mora biti opravljena pred pričetkom zdravljenja ter ob vsaki večji spremembi. Na tej podlagi se odločamo za standardno zdravljenje bolnikov v zadovoljivem zdravstvenem stanju ali prilagojeno zdravljenje bolnikov, ki so ranljivi ali krhki. Eden izmed pripomočkov, ki bodo skrajšali in olajšali pot do ocene zdravstvenega stanja, je lahko tudi samoocena zdravstvenega stanja z uporabo elektronskih medijev.

## Literatura

1. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer*. 2019; 116: 116–36.
2. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: asco guideline for geriatric oncology summary. *Oncol Pract*. 2018; 14: 442–6.
3. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*. 2014; 9: e115060.
4. Italiano A, Ortholan C, Oudard S, et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2009; 55: 1368–75.
5. Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*. 2012; 118: 3377–86.

## Starostnik z rakom prostate – pogled geriatra

Gregor Veninšek, dr. med., Center za geriatrično medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana; gregor.veninsek@kclj.si

---

### Povzetek

Glede na značilnosti bolnikov z rakom prostate je treba v njihovo obravnavo uvesti več elementov geriatrične medicine. Vsekakor je na mestu presejanje na krhkost vsakega bolnika, ko bolezen odkrijemo, ko ta napreduje ali pa pride do spremembe zdravljenja zaradi katerega drugega razloga. Pri za krhkost ogroženih ali krhkih posameznikov je priporočljiva izvedba celovite geriatrične ocene, če so ali pa če bodo zdravljeni z odtegnitvijo androgenov. Pri slednjih je morda na mestu tudi obdobjno sledenje pri geriatru.

### Epidemiologija raka prostate v sloveniji

Vsak peti slovenski moški z maligno boleznijo ima raka prostate, ki je s tem drugo najpogostejše rakavo obolenje med moškimi v Sloveniji. Incidenca raka prostate se je, kot lahko sklepamo iz epidemioloških podatkov, ustalila. Leta 2016 je za rakom prostate v Sloveniji zbolelo 1.690 posameznikov, groba letna incidenčna stopnja raka prostate je znašala 160/100.000 moških prebivalcev Slovenije. Ob ugotovitvi bolezni je bilo samo 30 % moških mlajših od 65 let, torej ne-starih po splošno sprejeti kronološki meji, vsak četrti pa je bil starejši od 75 let. Pričakovano petletno preživetje bolnikov z rakom prostate v Sloveniji je bilo v obdobju 2012–2016 večje od 90 %. V letu 2016 je bila ob smrti več kot polovica moških z rakom prostate starejša od 80 let (1).

### Kaj je vzrok za smrt pri starejših bolnikih z rakom prostate?

V leta 2000 objavljeni študiji, v kateri so bolnike z rakom prostate primerjali z bolniki brez raka prostate in v katero so bili vključeni samo starejši od 67 let, čas sledenja pa je bil 6–8 let, so iskali odgovor na zgornje vprašanje. Ob koncu opazovanja je bilo živih 40 % bolnikov z rakom prostate in 56 % posameznikov brez raka prostate. Slednji so, pričakovano, bolj pogosto umirali zaradi

srčno-žilnih boleznih, boleznih dihal in drugih rakov, saj je bil v skupini z rakom prostate ta vzrok za 40 % smrti. Če pa so iz primerjave izključili bolnike, ki so umrli zaradi raka prostate, so bili vzroki za smrt v obeh skupinah primerljivi. Verjetnost, da bo posameznik umrl zaradi raka prostate, je bila obratno sorazmerna z multimorbidnostjo in starostjo (2).

### **Kako vpliva zdravljenje na vzrok smrti starejših bolnikov z rakom prostate?**

Izid zdravljenja posameznika z rakom prostate je odvisen od načina odkrivanja bolezni (vloga presejanja s pomočjo določanja za prostato specifičnega antigena (PSA)) in predvsem razširjenosti bolezni ob diagnozi. Prognoza lokaliziranega raka prostate, odkritega z določanjem PSA, je zelo dobra tudi brez aktivnega zdravljenja (3, 4). V okoljih, kjer ni sistematičnega presejanja z določanjem PSA, je preživetje bolnikov z rakom prostate krajše, delež bolnikov z bolj razširjeno boleznijo je ob odkritju večji, vendar je pri starejših od 75 let tudi tam rak prostate kot tak vzrok za manj kot polovico smrti. Več kot polovica bolnikov z rakom prostate umre zaradi raka prostate le v primerih, ko se jim lahko ponudi radioterapija ali hormonsko zdravljenje (5).

### **Kako vpliva zdravljenje raka prostate na geriatrične sindrome?**

Med različnimi oblikami aktivnega zdravljenja raka prostate sta za namen tega prispevka ključni radikalna prostatektomija (RP) in predvsem zdravljenje z odtegnitvijo androgenov (angl. *androgen deprivation therapy*, ADT).

ADT in RP povečata tveganje za inkontinenco za 2- do 5-krat, tveganje pa se povečuje s trajanjem zdravljenja oz. časom od posega in s starostjo (6). Izpostavljenost ADT več kot podvoji tveganje za padce (15 % proti 37 %), tveganje za večkratne padce in padce s poškodbo ter skoraj potroji tveganje za razvoj krhkosti (15 % proti 43 %) (7). Posamezniki, ki prejemajo ali pa so prejeli ADT, so za 1,4- do 2-krat bolj ogroženi za razvoj osteoporoze in 1,4-krat za osteoporotični zlom (8, 9). Posamezniki, starejši od 70 let, ki so zdravljeni z ADT, so 1,4-krat bolj ogroženi za razvoj kognitivne disfunkcije; kognitivni upad po 9 letih ADT je prisoten pri skoraj polovici zdravljenih (10).

### **Kako vpliva krhkost na zdravljenje raka prostate?**

Kakovostnih podatkov o vplivu krhkosti na zdravljenje raka prostate z različnimi načini zdravljenja zaenkrat ni, z izjemo podatkov pri bolnikih, zdravljenih z radikalno prostatektomijo. Krhkost, ocenjena kot vrednost modificiranega indeksa krhkosti  $> 0,2$  (seštevek ugotovljenih deficitov/vsi možni deficiti), zelo prepričljivo vpliva na številne izide. Pri krhkih bolnikih je tako 14-krat večja verjetnost za smrt v 30 dneh po operaciji, 8-krat večja verjetnost pooperativnih zapletov, zaradi katerih je potrebna premestitev v intenzivno enoto, 5-krat večja verjetnost okužbe pooperativne rane in dehiscence in 5-krat večja verjetnost ponovnega sprejema v bolnišnico. Smrt v 30 dneh po posegu je sicer relativno redka (1,4 %), ponovno sprejet v bolnišnico pa je skoraj vsak peti krhki bolnik po operaciji prostate (11). Prevalenca krhkosti je med bolniki z rakavimi boleznimi 43 % (13 do 79 %), pri bolnikih z rakom prostate pa do 60 % (6, 10). Prevalenca krhkosti je sicer v splošni populaciji odvisna od starosti in je pri starejših od 65 let med 10 in 20 %, pri starejših od 85 let pa več kot 40 % (12, 13).

#### *Kaj je krhkost?*

Krhkost je dinamičen proces, ko zaradi vpliva številnih dejavnikov posameznik utrpí izgubo sposobnosti na enem ali več področjih človekovega delovanja (fizičnem, psihičnem, socialnem) in je zaradi tega izpostavljen zvečanemu tveganju za neugodne izide (14). V osnovi gre za multisistemsko zmanjšanje redundance, ki se izraža z zmanjšano sposobnostjo prilagajanja in manjšo odpornostjo na delovanje stresorjev.

Krhkost je izmuzljivo stanje, ki ga opredeljujejo številne definicije. Za identifikacijo krhkosti je na voljo več deset različnih orodij, med vsemi pa sta najbolj priznani in uporabljani dve: model fenotipske krhkosti in model akumulacije deficitov (15, 16).

### **Kakšna je vloga geriatra pri obravnavi bolnika z rakom prostate?**

Glede na dejstvo, da so bolniki z rakom prostate pogosto starejši od 75 let, praviloma multimorbidni, neredko krhki že ob odkritju bolezni, in da večina med njimi ne bo umrla zaradi raka prostate, temveč zaradi drugih pridruženih boleznih, ter da bo njihovo zdravljenje zelo povečalo tveganje za razvoj geriatričnih sindromov, je nadvse smiselno, da bolnika z rakom prostate obravnavata uro-



log in geriatrični onkolog ali urolog/onkolog v sodelovanju z geriatrom, kadar gre za posameznike z visokim tveganjem za krhkost. Takšen način obravnave priporočajo tudi aktualne smernice za obravnavo bolnikov z rakom prostate, kjer se ob pozitivnem izvidu presejanja na krhkost izvede celovita geriatrična ocena, s pomočjo katere se posameznike razvrsti v štiri kategorije (čvrst, ogrožen, krhek, paliativen bolnik) s prilagojeno intenzivnostjo in namenom obravnave (17). Ključna medicinska tehnologija, na kateri temelji geriatrična obravnava, je celovita geriatrična ocena (CGO). CGO je multidimenzionalen in interdisciplinaren diagnostični proces, s katerim ugotavljamo medicinske, funkcionalne, psihološke in socialne značilnosti starega človeka z uporabo standardiziranih orodij. Poleg ugotavljanja stanja je namen CGO izdelava celovitega in koordiniranega načrta obravnave in dolgotrajnega spremljanja ter preusmeritev žarišča obravnave od bolezni na kakovost življenja, funkcionalno stanje in prognozo posameznika.

### **Kaj je drugače, če je starejši bolnik z rakom deležen celovite geriatrične ocene?**

V leta 2018 objavljenem sistematičnem pregledu 35 študij, ki so ocenjevale učinek CGO na ne-onkološko zdravljenje, onkološko zdravljenje in izid zdravljenja, so ugotovili, da CGO spremeni načrt onkološkega zdravljenja pri slabi tretjini bolnikov (praviloma v nižjo intenzivnost), pri treh četrtinah ugotovi potrebo po neonkoloških ukrepih (polifarmacija, neustrezna prehranjenost in socialni ukrepi), da zmanjša delež zapletov zaradi zdravljenja in da izboljša delež v celoti zaključenih obravnav (18). Dodana vrednost geriatrične obravnave je torej v stratifikaciji tveganja za smrt zaradi raka prostate, v oceni tveganja za zaplete zdravljenja in obravnavi nekaterih od njih ter pri naslavljanju geriatričnih sindromov, ki se razvijejo pri obravnavi bolnika z rakom prostate, s čimer se poveča kakovost obravnave in zmanjša breme zdravljenja za bolnika.

### **Literatura**

1. Rak v Sloveniji 2016. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2019.
2. Newschaffer CJ, Otani K, McDonald MK, et al. Causes of death in elderly prostate cancer patients and in a comparison nonprostate cancer cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92 (8): 613–21.

3. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375 (15): 1415–24.
4. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377 (2): 132–42.
5. Chowdhury S, Robinson D, Cahill D, et al. Causes of death in men with prostate cancer: an analysis of 50 000 men from the Thames Cancer Registry. *BJU Int.* 2013; 112 (2): 182–9.
6. Kopp RP, Marshall LM, Wang PY, et al. The burden of urinary incontinence and urinary bother among elderly prostate cancer survivors. *Eur Urol.* 2013; 64 (4): 672–9.
7. Winters-Stone KM, Moe E, Graff JN, et al. Falls and frailty in prostate cancer survivors: current, past and never users of androgen deprivation therapy. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65 (7): 1414–9.
8. Wang A, Karunasinghe N, Plank L, et al. Effect of androgen deprivation therapy on bone mineral density in a prostate cancer cohort in New Zealand: a pilot study. *Clin Med Insights Oncol.* 2017; 11: 1179554917733449.
9. Wallander M, Axelsson KF, Lundh D, et al. Patients with prostate cancer and androgen deprivation therapy have increased risk of fractures—a study from the fractures and fall injuries in the elderly cohort (FRAILCO). *Osteoporos Int.* 2019; 30 (1): 115–25.
10. Tae BS, Jeon BJ, Shin SH, et al. Correlation of androgen deprivation therapy with cognitive dysfunction in patients with prostate cancer: a nationwide population-based study using the national health insurance service database. *Cancer Res Treat.* 2019; 51 (2): 593–602.
11. Lascano D, Pak JS, Kates M, et al. Validation of a frailty index in patients undergoing curative surgery for urologic malignancy and comparison to other risk stratification tools. *Urol Oncol.* 2015; 33 (10): 426.e1–12.
12. Kehler DS, Ferguson T, Stammers AN, et al. Prevalence of frailty in Canadians 18–79 years old in the Canadian Health Measures Survey. *BMC Geriatr.* 2017; 17 (1): 28.
13. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58 (4): 681–7.
14. Gobbens RJJ, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, et al. Towards an integral conceptual model of frailty. *J Nutr Health Aging.* 2010; 14 (3): 175–81.

15. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 200; 56 (3): M146–56.
16. Mitnitski A, Song X, Skoog I, et al. Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53 (12): 2184–9.
17. Professionals S-O. EAU Guidelines: Prostate Cancer [internet]. Uroweb. [citirano 2019 Oct 9]. Dosegljivo na: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
18. Hamaker ME, Te Molder M, Thielen N, et al. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - a systematic review. *J Geriatr Oncol.* 2018; 9 (5): 430–40.

## Prihodnost zdravljenja raka prostate

Doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

---

V zadnjih letih smo bili priča napredku v sistemskem zdravljenju napredovalega raka prostate. Danes imamo tako za bolnike z najbolj napredovalo obliko raka prostate (razsejan, na kastracijo odporen rak prostate) na voljo več učinkovitih oblik sistema zdravljenja iz različnih terapevtskih skupin: kemoterapija (docetaksel, kabazitaksel, platina), sodobni zaviralci signalizacije androgenega receptorja (abirateron acetat, enzalutamid) in radiofarmak (Ra-223). Vemo tudi, da uporaba vsaj nekaterih od teh zdravil (kemoterapija, zaviralci signalizacije androgenega receptorja) bolj zgodaj v poteku napredovale bolezni, ko se le-ta še odziva na kastracijsko zdravljenje, pomembno izboljša izhod bolnikov z rakom prostate (1). Ni še povsem jasno, kako najbolj optimalno uporabiti zdravila, ki jih imamo danes na voljo. Vsa sistemska zdravljenja pri napredovalem raku prostate zaenkrat uporabljamo v monoterapiji do pojava odpornosti na njih, nakar zdravljenje ustrezno modificiramo. Z novimi pristopi v zdravljenju bi lahko vplivali na tumorsko celično heterogenost in vsaj odložili razvoj odpornosti na sistemsko zdravljenje (2). V naslednjih letih bomo dobili tudi jasen odgovor o vlogi novih oblik sistema zdravljenja, kot so imunoterapija, zaviralci PARP (*poli-ADP-riboza* polimeraza) in radioligand <sup>177</sup>Lu-PSMA pri napredovalem raku prostate.

V dobi personalizirane medicine si prizadevamo, da zdravljenje na osnovi značilnosti tumorja (in tudi bolnika) ustrezno prilagodimo vsakemu posameznemu bolniku. Glede na trenutno razpoložljive podatke prognostični in prediktivni krvni bioznačevalci (npr. AR-V7, ctDNA, cirkulirajoče tumorske celice (CTC)) pri napredovalem raku prostate še niso nared za uporabo v vsakodnevni klinični praksi. Molekularna razčlenitev raka prostate v bližnji prihodnosti je neizogibna, bo pa pred dokončno klinično uporabnostjo bioznačevalcev potrebno še dodatno raziskovalno delo (3).

Pri napredovalem raku prostate je vir novih in potencialno tudi smrtonosnih klonov rakavih celic lahko tako primarni tumor v prostati kot tudi oddaljeni

zasevki. V zadnjih letih se je uveljavil koncept oligometastatske bolezni (arbitrarno določeno do največ pet prisotnih oddaljenih zasevkov), pri kateri ima obsevanje primarnega tumorja dokazano korist za bolnike (4). Preliminarni izsledki kažejo, da bi tudi stereotaktično obsevanje maloštevilnih oddaljenih zasevkov lahko bilo pomembno za ugodnejši izhod bolezni. V okviru oligometastatske bolezni odločitev o eventualnem dodatnem lokalnem zdravljenju danes temelji samo na osnovi anatomskega obsega bolezni (število oddaljenih zasevkov), ne oziraje se na biologijo raka. Trenutno potekajoče raziskave, ki preučujejo različne tumorske bioznačevalce, bodo natančneje opredelile pomen biologije v zdravljenju oligometastatski bolezni.

Standardni slikovni diagnostični preiskavi, ki ju običajno uporabljamo pri bolnikih z napredovalim rakom prostate, sta računalniška tomografija (CT) in scintigrafija okostja. Tudi vsa sodobna zdravila, ki jih danes uporabljamo pri bolnikih z rakom prostate, so bila preskušana v kliničnih raziskavah, kjer so odločitve o zdravljenju temeljile na osnovi standardnih slikovnih diagnostik. Vse bolj se v obravnavi bolnikov z rakom prostate uveljavljata pozitronska emisijska tomografija (PET) in magnetnoresonančno slikanje (MR), ki sta bolj senzitivni in specifični metodi kot CT in scintigrafija. V določenih scenarijih, npr. ko nam preiskava PET prikaže oddaljene zasevke, ki jih s konvencionalno diagnostiko ne zaznamo, zaenkrat še ne znamo točno opredeliti pomena tovrstnih najdb in njihovega vpliva na izbiro zdravljenja. Jasne odgovore glede vloge sodobnejše slikovne diagnostike v zdravljenju bolnikov z rakom prostate pričakujemo že v bližnji prihodnosti (5).

## Literatura

1. Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K, et al. Update on systemic prostate cancer therapies: management of metastatic castration-resistant prostate cancer in the era of precision oncology. *Eur Urol*. 2019; 75:88–99.
2. ClinicalTrials.gov. Prostate Cancer Intensive, Non-Cross Reactive Therapy (PRINT) for Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) [internet]. NCT02903160 [citirano 2019 Nov 11]
3. Sumanasuriya S, Omlin A, Armstrong A, et al. Consensus statement on circulating biomarkers for advanced prostate cancer. *Eur Urol Oncol*. 2018; 1: 151–9.

4. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018; 392: 2353–66.
5. Fanti S, Minozzi S, Antoch G, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2018;19: e696–e708.

## MOJI ZAPISKI

Podvojitev časa PSA  $\leq 10$  mesecev pri  
nmCRPC kljub zdravljenju z ADT?

**NOVO ZDRAVILO ERLEADA® ZA BOLNIKE  
Z NEMETASTATSKIM, NA KASTRACIJO  
ODPORNIM RAKOM PROSTATE  
(NMCRPC) Z VISOKIM TVEGANJEM<sup>1</sup>**

# ZAUSTAVITE NAPREDOVANJE BOLEZNI

Z zdravilom ERLEADA\* lahko pomembno podaljšate čas do  
pojava metastaz.<sup>1</sup> ERLEADA\* spada med zadnje inovacije na  
področju inhibicije androgenega signaliziranja.

ERLEADA\* + ADT:

Nudi 2 dodatni leti preživetja brez metastaz in brez  
napredovanja bolezni vs. placebo + ADT.<sup>1</sup>

Razpolovi tveganje za simptomatsko napredovanje  
bolezni vs. placebo +ADT.<sup>1</sup>

### SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

a=Zdravilo ERLEADA® je v Sloveniji v postopku razvrstitve na pozitivno listo ZZZS.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove  
informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem  
koli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih  
značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

### SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ime zdravila: Erleada 60 mg filmsko obložene tablete. Kakovostna in količinska sestava: 60 mg apalutamida; pomožne snovi: brezvodni koloidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza acetat sukcinat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, mikrokristalna celuloza (silicifirana), črni in rumeni železov dioksid, makrogol, polivinilalkohol (delno hidroliziran), smuček, titanov dioksid. Indikacije: Zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (NM CRPC), pri katerih obstaja veliko tveganje za razvoj metastatske bolezni. Odmerjanje in način uporabe: Priporočeni odmerek je 240 mg (štiri 60 miligramske tablete) v enkratnem peroralnem odmerku na dan. Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medicinsko kastracijo z analogom gonadolibarina. V primeru izpuščenega odmerka je treba zdravilo vzeti čimprej še isti dan, naslednji dan pa naj odmerjanje nadaljuje po običajnem razporedu. Dodatnih tablet za nadomestitev pozabljenega odmerka se ne sme vzeti. Če se pri bolniku pojavijo toksični učinki  $\geq 3$ . stopnje ali nesprejemljivi neželeni učinki, je treba uporabo zdravila prekiniti začasno in ne dokončno, dokler se simptomi ne izboljšajo na  $\leq 1$ . stopnjo oziroma na začetno stopnjo, nato pa z zdravljenjem nadaljevati z enakimi ali manjšim odmerkom (180 mg ali 120 mg), če je potrebno. Starejšim bolnikom, bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa uporaba ni priporočljiva. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih lahko jemlje s hrano ali brez nje. Kontraindikacije: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih z anamnezo konvulzij ali drugimi predispozicijskimi dejavniki, med drugim tudi pri bolnikih s poškodbo možganov, nedavno kapjo (v zadnjem letu), pri bolnikih s primarnimi možganskimi tumorji ali metastazami v možganih. Pri bolnikih, ki so prejeli to zdravilo je prišlo do padcev in zlomov, zato je treba pred uvedbo zdravljenja pri bolnikih oceniti tveganje za zlome in padce, bolnike s tveganjem za zlome pa spremljati po ustaljenih smernicah in premisliti o uporabi učinkovin, ki delujejo na kosti. Sočasni uporabi apalutamida z zdravili, ki so občutljivi substrati več presnovnih encimov ali prenašalcev, se je načeloma treba izogibati, če je terapevtski učinek teh zdravil za bolnika zelo pomemben in njihovega odmerjanja ni mogoče enostavno prilagajati na osnovi spremljanja učinkovitosti

ADT=zdravljenje z deprivacijo androgensov; nmCRPC=nemetastatski, na kastracijo odporen rak prostate; PSA=za proutstato specifičen antigen. \*72% manjše tveganje za nastanek metastaz ali smrt, 40,5 meseca vs. 16,2 meseca za placebo + ADT (HR=0,28; 95% CI=0,23–0,36; P <0,001), in 71% manjše tveganje za napredovanje bolezni ali smrt, 40,5 meseca vs. 14,7 meseca za placebo + ADT (HR=0,29; 95% CI=0,24–0,36; P <0,001).<sup>1</sup> \*\*55% manjše tveganje za simptomatsko napredovanje bolezni (HR=0,45; 95% CI=0,32–0,63; P <0,001).<sup>1</sup> †Podvojitev časa PSA  $\leq 10$  mesecev.

Datum priprave. september 2019. CP-110002 / ERL-SLO-011-110919

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Janssen

Erleada®  
(apalutamid) tablete

**XGEVA<sup>®</sup>**  
(denosumab)

*Njegove kosti so ob pojavu lezij  
solidnega tumorja  
na skeletu oslabele*



**Z ZDRAVILOM XGEVA<sup>®</sup> BOLNIKOM S KOSTNIMI  
ZASEVKI SOLIDNIH TUMORJEV OMOGOČITE  
VEČ ČASA BREZ SKELETNIH DOGODKOV\* IN  
BREZ BOLEČIN V KOSTEH.<sup>1-3</sup>**

Premoč nad zoledronsko kislino v preprečevanju  
skeletnih dogodkov.<sup>2,4</sup>

Podaljša čas do pojava bolečine in v primerjavi z zoledronsko kislino  
bolje pomaga pri ohranjanju kakovosti življenja.<sup>3</sup>

Preprosta podkožna aplikacija vsake štiri tedne.<sup>5</sup>

\*Skeletni dogodki oziroma zapleti skeletnih zasevkov (ZKZ) so definirani kot patološki zlomi, obsevanje kosti, uklečenje hrbtenjače ali operacije kosti.  
Literatura: 1. Coleman R, et al. Ann Oncol. 2014;25(Suppl 3):iii1124-iii1137; 2. Lipton A, et al. Eur J Cancer. 2012;48:3082-3092; 3. von Moos R, et al. Support Care Cancer. 2016;24:1327-1337; 4. Povzetek glavnih značilnosti zdravila XGEVA<sup>®</sup>; 5. Body JJ, et al. ECC Congress. 2015;A1617.



